

**A questionnaire survey of general practitioners in Japan in relation to management of transient ischemic attack**

Dear editor,

A transient ischemic attack (TIA) is a medical emergency associated with a high risk of early ischemic stroke (1,2). General

Correspondence: Rieko Suzuki\*, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai Suita, Osaka 565-8565, Japan. E-mail: rsuzuki@ncvc.go.jp

Conflict of interest: None declared.

Funding: This study was supported in part by a Grant-in Aid (H20-Junkanki-Ippan-019 and H24-Junkanki-Ippan-011) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

DOI: 10.1111/ijis.12266

practitioners (GPs) play an important role in clinical management of TIA. The purpose of this study was to clarify the management of TIA among GPs in Japan.

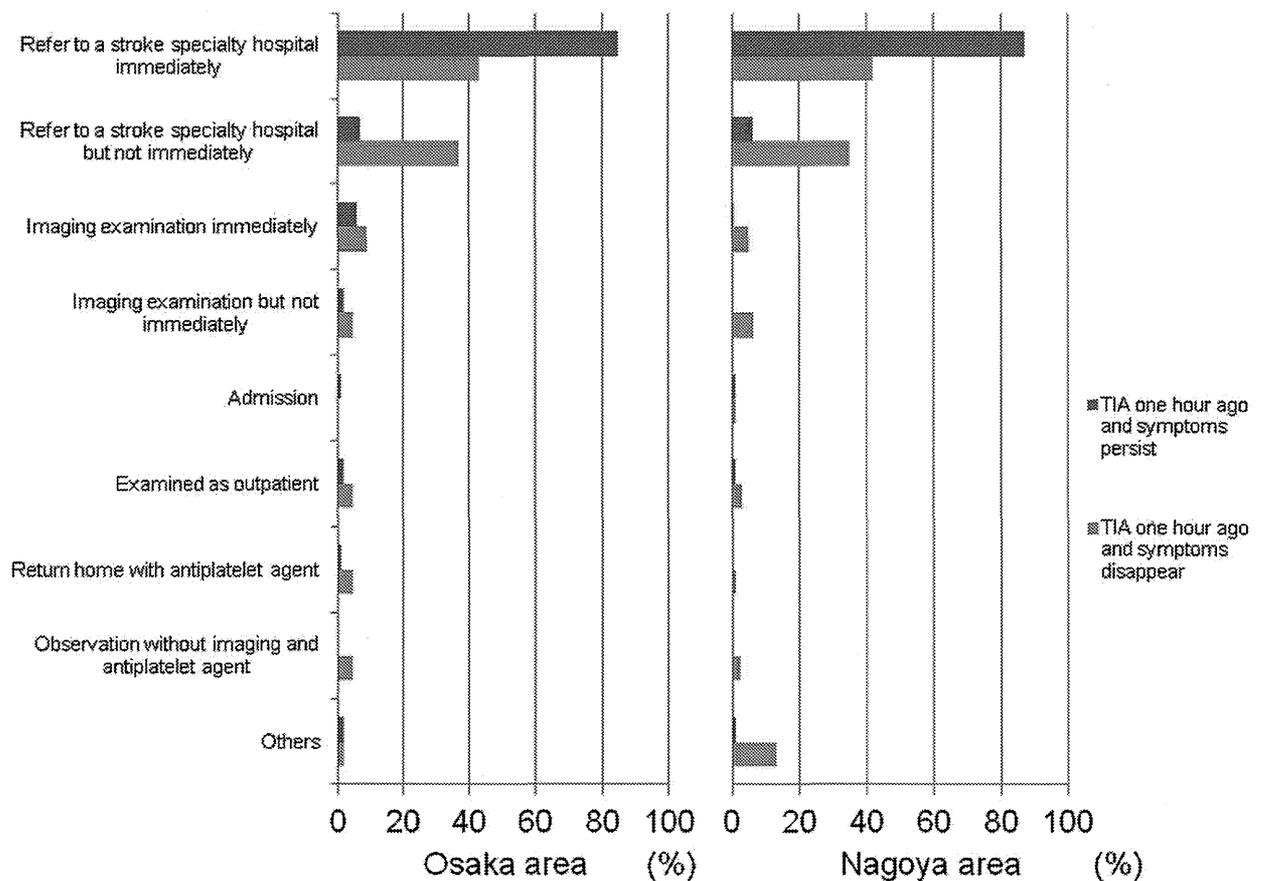
We conducted a choice questionnaire survey concerning TIA among 329 GPs in the Osaka area and 158 GPs in the Nagoya area.

Figure 1 shows responses to the question related to “the strategy for patients who developed hemiparesis one hour ago. In cases where symptoms persisted at the time of visit, 85% of respondents in the Osaka area and 87% of respondents in the Nagoya area indicated that they would refer patients to a stroke specialty hospital immediately, and 5% in the Osaka area and 6% in the Nagoya area indicated that they would refer patients to a stroke specialty hospital, but not immediately. In contrast, among patients in whom symptoms disappeared at the time of the visit,

42% and 42%, and 36% and 35%, gave these respective responses ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ). Most respondents (70% in the Osaka area and 63% in the Nagoya area) indicated that they had some difficulties with clinical management of patients with TIA, including lack of confidence regarding the diagnosis, lack of familiarity with referral criteria, and lack of knowledge about which hospitals to use for referral.

This survey suggests that GPs in Japan seem to regard TIA as less of a medical emergency than stroke, and that most GPs had some troubles managing patients with TIA. Results were similar in two areas. It is necessary to enlighten GPs about the importance of immediate assessment and treatment after TIA, and to establish a close relationship between GPs and stroke specialty hospitals.

Rieko Suzuki<sup>1</sup>\*, Toshiyuki Uehara<sup>1</sup>, Tomoyuki Ohara<sup>1</sup>, Kazuya Kawabata<sup>2</sup>,



**Fig. 1** Strategy for patients who developed hemiparesis one-hour ago. Red bars indicate cases in whom the symptoms persisted and blue bars indicate cases in whom symptoms disappeared. TIA, transient ischemic attack.

Keizo Yasui<sup>2</sup>, Yasuhiro Hasegawa<sup>2</sup>,  
and Kazuo Minematsu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cerebrovascular Medicine,  
National Cerebral and Cardiovascular Center,  
Osaka, Japan

<sup>2</sup>Department of Neurology, Japanese Red  
Cross Society Nagoya Daini Hospital,  
Nagoya, Japan

### References

1 Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H *et al.* A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007; **6**:953–60.

2 Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A *et al.* Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; **370**:1432–42.

# Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke

Shoichiro Sato, MD, PhD  
Toshiyuki Uehara, MD,  
PhD  
Tomoyuki Ohara, MD  
Rieko Suzuki, MD  
Kazunori Toyoda, MD,  
PhD  
Kazuo Minematsu, MD,  
PhD  
For the Stroke Unit  
Multicenter  
Observational  
(SUMO) Study  
Investigators

Correspondence to  
Dr. Sato:  
sato.shoichiro.hp@ncvc.go.jp

## ABSTRACT

**Objectives:** The purpose of this study was to elucidate the factors that correlate with unfavorable outcomes and to develop a simple validated model for assessing risk of unfavorable outcomes in patients with minor ischemic stroke.

**Methods:** The derivation cohort included 1,313 patients hospitalized within 72 hours after onset with an initial NIH Stroke Scale score of 0 to 3 enrolled in a prospective, multicenter, observational study. Unfavorable outcome was defined as dependency (modified Rankin Scale score of 3–5) or death at 90 days. The predictive values of factors related to unfavorable outcome were evaluated. External validation was performed in 879 patients from a single-center stroke registry.

**Results:** In the derivation cohort, a total of 203 patients (15%) had unfavorable outcomes. On multivariable analysis, women (odds ratio [OR] 1.95, 95% confidence interval [CI] 1.30–2.94), age  $\geq 72$  years (OR 2.80, 95% CI 1.83–4.36), intra/extracranial vascular occlusive lesion (OR 2.80, 95% CI 1.82–4.28), leg weakness (OR 1.72, 95% CI 1.06–2.82), and extinction/inattention (OR 5.55, 95% CI 1.30–21.71) were independently associated with unfavorable outcome. Patients having both a vascular lesion and either leg weakness or extinction/inattention showed 4.63 (95% CI 2.23–9.33) times the risk of unfavorable outcome compared with those having neither. In the validation cohort, the risk was similar, at 3.77 (95% CI 1.64–8.37).

**Conclusions:** Intra- and extracranial vascular imaging, NIH Stroke Scale items such as leg weakness and extinction/inattention, and their combination, as well as female sex and advanced age, may be useful for predicting unfavorable outcomes in patients with minor stroke. *Neurology*® 2014;83:174–181

## GLOSSARY

CI = confidence interval; mRS = modified Rankin Scale; NCVC = National Cerebral and Cardiovascular Center; NIHSS = NIH Stroke Scale; OR = odds ratio; rt-PA = recombinant tissue-type plasminogen activator; SUMO = Stroke Unit Multicenter Observational.

Minor strokes account for approximately 30% of all strokes.<sup>1,2</sup> Although the outcomes of most patients with minor symptoms, epitomized by a low NIH Stroke Scale (NIHSS) score, are favorable, a small but significant number of such patients become disabled.<sup>3–7</sup> Thus, it is important to identify the patients at risk of unfavorable functional outcomes in the early stage in the clinical setting.

It has been reported that abnormal CT or MRI findings such as acute infarction and vascular stenosis or occlusion are associated with functional dependency at 90 days in patients with minor stroke and TIA.<sup>8–11</sup> Although the baseline NIHSS score is also associated with functional outcome in overall patients with stroke,<sup>3</sup> it has a significant weakness regarding capturing lesion-specific neurologic deficits, such as those with right-sided and posterior circulation lesions.<sup>12,13</sup> There is limited information about the clinical significance of using NIHSS scores with minor stroke.

The purpose of the present study was to elucidate the factors that correlate with unfavorable outcomes and to develop a simple validated model for assessing risk of unfavorable outcomes in patients with minor stroke.

Supplemental data  
at [Neurology.org](http://Neurology.org)

From the Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan.

SUMO Study coinvestigators are listed on the *Neurology*® Web site at [Neurology.org](http://Neurology.org).

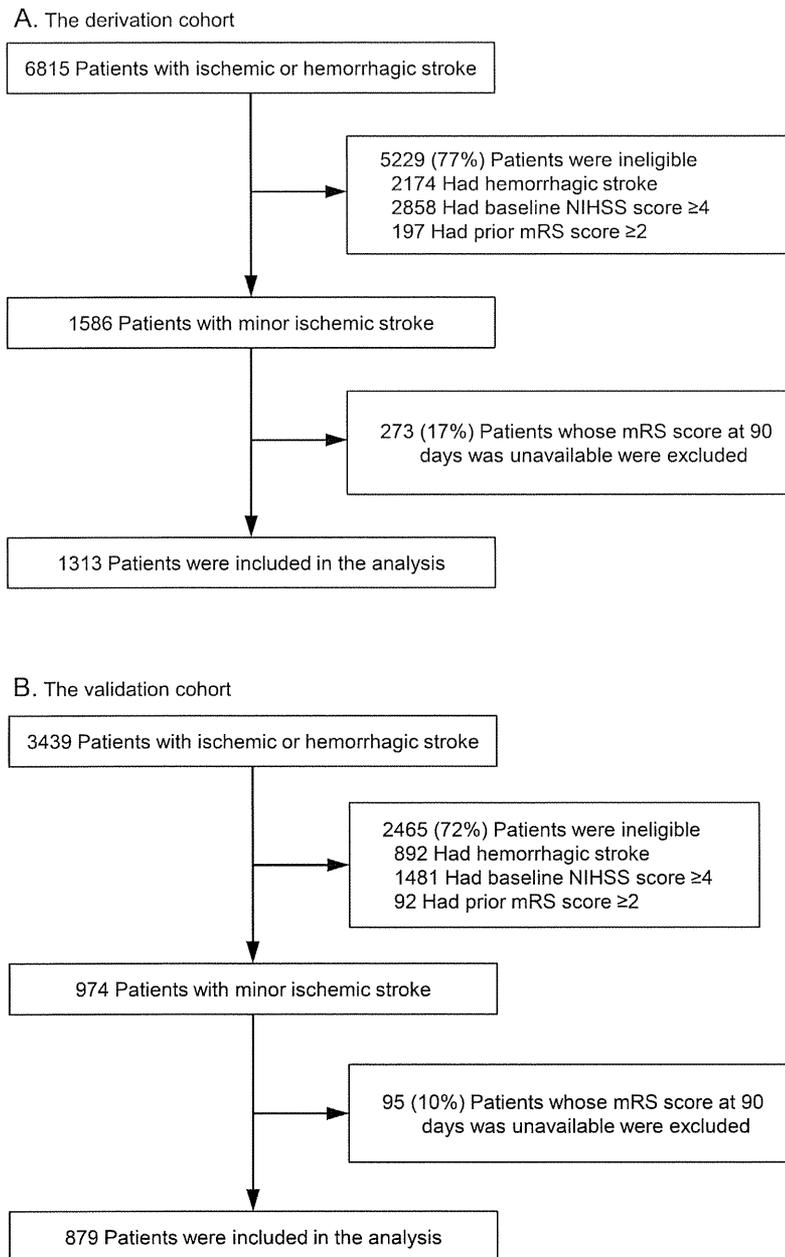
Go to [Neurology.org](http://Neurology.org) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

**METHODS Derivation cohort.** The derivation cohort was selected from the Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study, a prospective, observational, cohort study conducted between December 2004 and December 2005 in Japan.<sup>14</sup> Its aim was to clarify diagnostic and therapeutic processes of acute stroke care that are effective for improving clinical outcomes. Eighty-four representative acute institutes participated in the SUMO Study. A total of 6,815 consecutive patients with ischemic and hemorrhagic stroke admitted within 72 hours after symptom onset were registered. Of these, patients with minor

ischemic strokes, defined as a baseline total NIHSS score  $\leq 3$ , were enrolled as the derivation cohort (figure 1A).

**Validation cohort.** The National Cerebral and Cardiovascular Center (NCVC) Stroke Registry<sup>15,16</sup> is a prospective database of patients with acute stroke treated in our stroke care unit. Data of 3,439 patients with ischemic and hemorrhagic stroke who were admitted within 7 days after onset between January 2006 and December 2012 were extracted from this database. Of these, patients with minor ischemic strokes, defined as a baseline total NIHSS score  $\leq 3$ , were registered as the derivation cohort (figure 1B).

Figure 1. Flowchart of patient selection in the derivation (A) and validation (B) cohorts



mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = NIH Stroke Scale.

**Clinical characteristics.** Baseline data including sex, age, onset to admission time, comorbidities, and risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia, arrhythmia including atrial fibrillation, and previous all strokes/TIA) were collected from both cohorts.

An intra/extracranial vascular occlusive lesion was defined as a  $\geq 50\%$  narrowing in diameter or occlusion verified by imaging modalities such as magnetic resonance angiography, conventional digital subtraction angiography, or carotid duplex sonography.

Each NIHSS item was dichotomized as normal (subscore of 0) or abnormal (subscore  $\geq 1$ ). The sum of the right and left scores was used for motor arm and motor leg items.<sup>17</sup>

Patients who were disabled before the stroke (corresponding to a modified Rankin Scale [mRS] score  $\geq 2$ ) were excluded from the analysis. An unfavorable outcome was defined as an mRS score of 3 to 6 (dependency or death) at 90 days.<sup>18</sup> The outcome corresponding to an mRS score of 2 to 6 at 90 days was also assessed.

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using JMP 10.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Baseline characteristics were compared between favorable and unfavorable outcomes using  $\chi^2$  tests, unpaired *t* tests, Fisher exact tests, or Wilcoxon/Kruskal-Wallis tests. To identify the cutoffs of variables that could be used for discriminating between favorable and unfavorable outcomes, receiver operating characteristic curves were constructed. The odds ratios (ORs) for variables associated with unfavorable outcomes were determined using multivariable logistic regression analyses by the forced entry method adjusted for variables with  $p < 0.05$  on univariate analyses. A value of  $p < 0.05$  was considered significant for all results.

**Standard protocol approvals, registrations, and patient consents.** Each institutional Ethics and Hospital Management Committee approved the studies from the SUMO Study database. Written informed consent to participate in the study was obtained from the patient whenever possible; acceptance from a relative was obtained if patients could not consent themselves. The Regional Ethics and Hospital Management Committees of NCVC approved the studies from the NCVC Stroke Registry. The Ethics Committee waived consent because this was a registry study.

**RESULTS** A total of 1,313 patients were included in the analysis as the derivation cohort. Their mean age was 69 years, and 433 (33%) were women. Of these patients, 203 (15%) had unfavorable outcomes at 90 days, and 54 (4%) had recurrent stroke (ischemic or hemorrhagic) before 28 days or discharge. Magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography, and carotid duplex sonography were performed in 1,208 (92%), 105 (8%), and 945 (72%) patients within 7 days of hospitalization, respectively.

The patients' characteristics were compared between patients with and without unfavorable outcomes in the derivation cohort (table 1). Patients with unfavorable outcomes were older ( $p < 0.001$ ), more frequently female ( $p < 0.001$ ), had a higher percentage of onset to admission time  $\leq 12$  hours ( $p = 0.001$ ), less frequently had dyslipidemia ( $p = 0.015$ ), and more often had an intra/extracranial vascular occlusive lesion ( $p < 0.001$ ) than those with favorable outcomes. The median total NIHSS score

was 1 (interquartile range 0–2) in patients with unfavorable outcomes and 2 (interquartile range 1–3) in those with favorable outcomes ( $p < 0.001$ ). Patients with unfavorable outcomes more frequently had leg weakness ( $p = 0.002$ ) and extinction/inattention ( $p = 0.024$ ) and less frequently had facial palsy ( $p = 0.013$ ) and sensory ( $p = 0.027$ ) manifestations than those with favorable outcomes. Figure 2 shows the distribution of mRS scores according to baseline total NIHSS score in the derivation cohort.

The optimal cutoff age for an unfavorable outcome was  $\geq 72$  years, with a sensitivity of 67%, a specificity of 58%, and an area under the receiver operating characteristic curve of 0.666. Table 2 shows the results of the multivariable analysis for unfavorable outcome (mRS score of 3–6) at 90 days in the derivation cohort. Female sex (OR 1.95, 95% CI 1.30–2.94), age  $\geq 72$  years (OR 2.80, 95% CI 1.83–4.36), intra/extracranial vascular occlusive lesion (OR 2.80, 95% CI 1.82–4.28), leg weakness (OR 1.72, 95% CI 1.06–2.82), and extinction/inattention (OR 5.55, 95% CI 1.30–21.71) were independently associated with unfavorable outcome after adjusting for baseline total NIHSS score. In contrast, the baseline total NIHSS score was not independently associated with unfavorable outcome.

In the derivation cohort, outcomes for 17 of 65 patients (26%) having both an intra/extracranial vascular occlusive lesion and abnormal NIHSS items for either leg weakness or extinction/inattention were unfavorable. Patients with both factors had 4.63 (95% CI 2.23–9.33,  $p < 0.001$ ) times the risk of an unfavorable outcome compared with those having neither after adjustment for sex, age, and other essential characteristics (figure 3A). The foregoing model was also applied to patients with baseline NIHSS scores of 0 to 4 ( $n = 1,941$ ) and 0 to 5 ( $n = 2,233$ ) in the SUMO Study cohort. Patients with both factors had 7.53 (95% CI 4.47–12.66,  $p < 0.001$ ) and 6.96 (95% CI 4.39–11.02,  $p < 0.001$ ) times the risk of an unfavorable outcome, respectively (figure e-1 on the *Neurology*<sup>®</sup> Web site at [Neurology.org](http://Neurology.org)). The analysis was also performed for the outcome corresponding to mRS scores of 2 to 6. Patients with both factors had 2.72 (95% CI 1.50–4.86,  $p = 0.001$ ) times the risk of having mRS scores of 2 to 6 at 90 days compared with those having neither after adjustment for the same factors. In addition, sensitivity analysis including missing follow-up patients as having an “unfavorable outcome” was performed. Patients having both factors showed 3.15 (95% CI 1.97–5.06) times the risk for an unfavorable outcome compared with those having neither.

The patients' characteristics included in the derivation and validation cohorts ( $n = 879$ ) are shown in table e-1. In the validation cohort, the frequency of

Table 1 Patients' characteristics in the derivation cohort

	Total (n = 1,313)	Unfavorable (mRS score 3-6) (n = 203)	Favorable (mRS score 0-2) (n = 1,110)	p
<b>Demographics</b>				
Female sex, %	33.0	44.3	30.9	<0.001
Age, mean $\pm$ SD	69 $\pm$ 11	75 $\pm$ 10	68 $\pm$ 11	<0.001
Onset to admission time $\leq$ 12 h, %	50.2	61.5	48.2	0.001
<b>Comorbidities and risk factors, %</b>				
Hypertension	61.8	57.1	62.6	0.140
Diabetes	23.7	28.6	22.8	0.075
Dyslipidemia	23.4	16.8	24.6	0.015
Arrhythmia including atrial fibrillation	16.9	21.2	16.1	0.077
Previous all strokes/TIA	22.2	25.6	21.5	0.198
Intra- or extracranial vascular occlusive lesion, %	25.3	42.4	22.2	<0.001
Baseline total NIHSS score, median (IQR)	2 (1-3)	1 (0-2)	2 (1-3)	<0.001
<b>Abnormal NIHSS items, %</b>				
1a. Level of consciousness	1.4	2.3	1.3	0.426
1b. Questions	4.5	6.8	4.2	0.178
1c. Commands	0.2	0	0.2	1.000
2. Gaze	2.3	4.5	2.0	0.077
3. Visual fields	6.1	3.0	6.5	0.125
4. Facial palsy	14.7	7.5	15.7	0.013
5. Motor arm	36.0	37.6	35.8	0.678
6. Motor leg	32.5	44.4	30.9	0.002
7. Ataxia	12.4	9.8	12.8	0.328
8. Sensory	20.0	12.8	20.9	0.027
9. Language	4.8	7.5	4.5	0.126
10. Dysarthria	30.0	26.3	30.6	0.318
11. Extinction/inattention	0.9	3.0	0.6	0.024
IV thrombolytic therapy, %	0.2	0.5	0.1	0.285

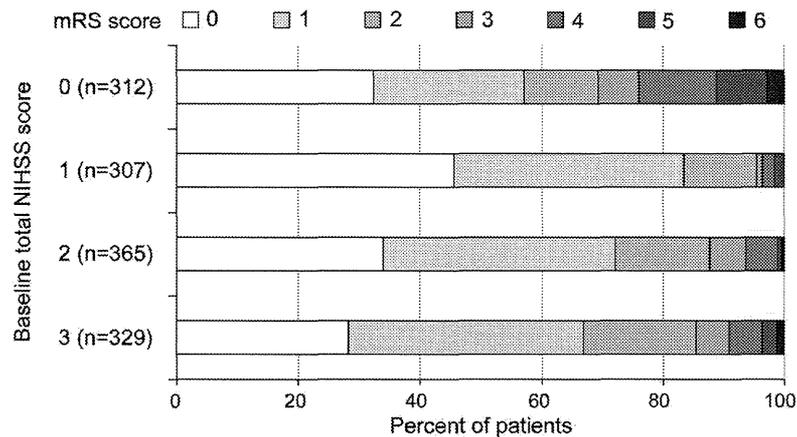
Abbreviations: IQR = interquartile range; mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = NIH Stroke Scale.

hypertension ( $p < 0.001$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.037$ ), dyslipidemia ( $p < 0.001$ ), previous all strokes/TIA ( $p = 0.040$ ), intra- or extracranial vascular occlusive lesion ( $p < 0.001$ ), and IV thrombolytic therapy ( $p = 0.018$ ) were significantly higher than in the derivation cohort. Baseline total NIHSS score ( $p < 0.001$ ) was also higher in the validation cohort than in the derivation cohort. The frequencies of NIHSS item abnormalities also differed between the cohorts. Level of consciousness questions ( $p = 0.005$ ), motor arm ( $p < 0.001$ ), motor leg ( $p = 0.002$ ), and ataxia ( $p = 0.033$ ) were higher in the derivation cohort. Facial palsy ( $p < 0.001$ ), sensory ( $p < 0.001$ ), and dysarthria ( $p < 0.001$ ) were higher in the validation cohort. Fewer patients had unfavorable outcomes at 90 days in the validation cohort than in the derivation cohort ( $p < 0.001$ ). Outcomes for

12 of 64 patients (19%) having both an intra/extracranial vascular occlusive lesion and abnormal NIHSS items for either leg weakness or extinction/inattention were unfavorable. Patients with both factors had 3.77 (95% CI 1.64–8.37,  $p = 0.002$ ) times the risk of an unfavorable outcome compared with those having neither after adjustment for the same factors as the derivation cohort (figure 3B).

**DISCUSSION** In the analysis of patients with minor stroke in the derivation cohort, it was found that (1) NIHSS leg weakness and inattention/extinction items were independently related to unfavorable outcomes; (2) advanced age, female sex, and intra/extracranial vascular occlusive lesion were independently associated with unfavorable outcomes after adjusting for NIHSS items; and (3) baseline total NIHSS score

Figure 2 mRS score according to baseline total NIHSS score in the derivation cohort



mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = NIH Stroke Scale.

was not independently associated with outcomes in patients with minor stroke. A simple model based on the analysis of the derivation cohort was developed; the combination of intra/extracranial vascular occlusive lesion and leg weakness or extinction/inattention could be used to assess risk of unfavorable outcomes, even after adjusting for other significant factors including sex and advanced age. Predictability of this simple model was validated using our single-center cohort. Although several outcome prediction models for ischemic stroke patients, especially those receiving IV thrombolysis, have been reported,<sup>19-22</sup> this study is unique in that an outcome prediction model for minor ischemic stroke patients was proposed.

It has been reported that advanced age,<sup>6,10</sup> female sex,<sup>6,11</sup> diabetes mellitus,<sup>11</sup> and intra- or extracranial vascular occlusive lesion<sup>8,9,23</sup> were the factors related to unfavorable outcomes in patients with minor strokes. The present results are generally in line with the previous reports. However, individual NIHSS items were not included in these reports. A recent study involving patients with minor stroke, defined as retrospectively assessed NIHSS scores  $\leq 5$ , showed that patients with an NIHSS profile represented by signs of slurred speech and language deficit had the worst outcome.<sup>7</sup> The study did not analyze each NIHSS item. In addition, the total baseline NIHSS score was reported to be inversely related to favorable outcome without significant associations between

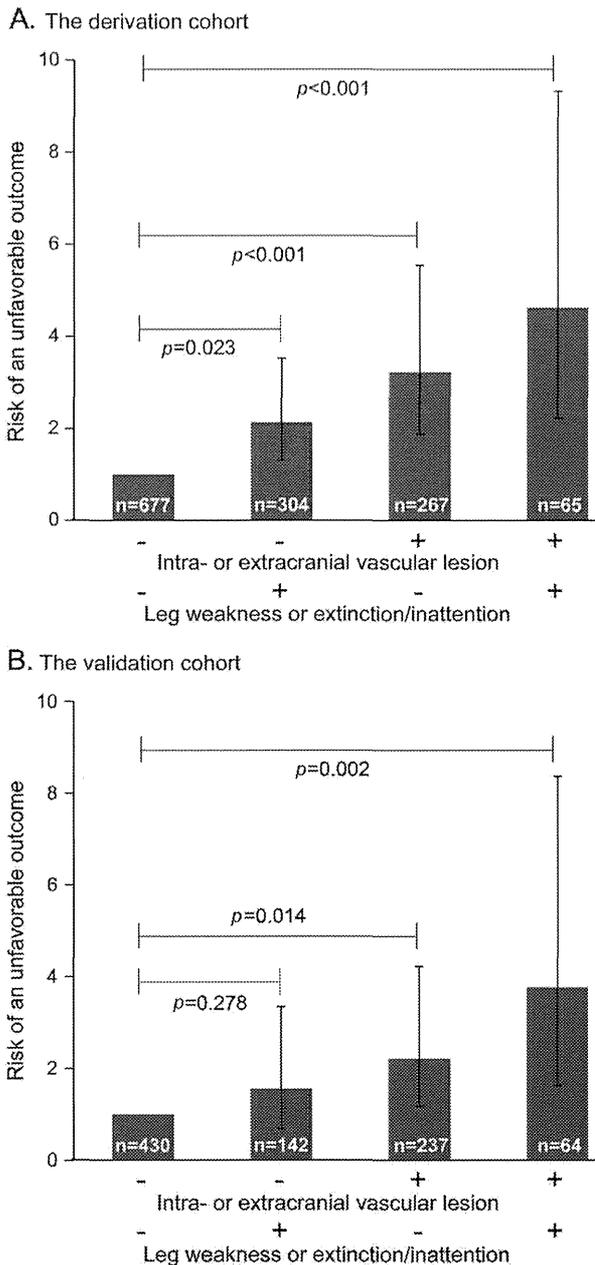
Table 2 Multivariable analysis for unfavorable outcome (mRS score 3-6) at 90 days in the derivation cohort

	Crude			Model 1			Model 2		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Female sex	1.78	1.31-2.41	<0.001	1.95	1.30-2.94	0.001	1.95	1.30-2.94	0.001
Age $\geq 72$ y	2.91	2.13-4.02	<0.001	2.81	1.84-4.36	<0.001	2.80	1.83-4.36	<0.001
Onset to admission time $\leq 12$ h	1.72	1.25-2.40	0.001	1.44	0.97-2.16	0.074	1.44	0.97-2.16	0.073
Dyslipidemia	0.62	0.41-0.90	0.012	0.84	0.51-1.37	0.496	0.85	0.51-1.37	0.502
Intra- or extracranial vascular occlusive lesion	2.58	1.89-3.53	<0.001	2.79	1.82-4.28	<0.001	2.80	1.82-4.28	<0.001
Baseline total NIHSS score	0.73	0.64-0.84	<0.001				1.03	0.79-1.32	0.844
<b>Abnormal NIHSS items</b>									
4. Facial palsy	0.44	0.21-0.81	0.007	0.50	0.24-0.96	0.036	0.49	0.22-0.97	0.042
6. Motor leg	1.78	1.23-2.58	0.002	1.77	1.17-2.67	0.007	1.72	1.06-2.82	0.029
8. Sensory	0.55	0.31-0.92	0.021	0.65	0.35-1.13	0.131	0.64	0.34-1.13	0.131
11. Extinction/inattention	4.99	1.26-17.70	0.024	5.68	1.35-21.78	0.020	5.55	1.30-21.71	0.023

Abbreviations: CI = confidence interval; mRS = modified Rankin Scale; NIHSS = NIH stroke scale; OR = odds ratio.

Model 1: adjusted for variables with  $p < 0.05$  on univariate analyses excluding the baseline total NIHSS score. Model 2: adjusted for variables with  $p < 0.05$  on univariate analyses including the baseline total NIHSS score.

**Figure 3** Combined effects of intra/extracranial vascular occlusive lesion and leg weakness or extinction/inattention on unfavorable outcome



Risk of an unfavorable outcome was calculated using "patients without both" as the reference, adjusting for female sex, age  $\geq 72$  years, onset to admission time  $\leq 12$  hours, dyslipidemia, facial palsy, and sensory items of the NIH Stroke Scale in both cohorts.

individual NIHSS items and outcome in a small study involving 194 patients with minor stroke with NIHSS scores  $\leq 6$ ,<sup>24</sup> whose vascular status was not assessed.

Previous studies reported that leg weakness and extinction/inattention were major determinants of

worse outcome.<sup>25-27</sup> One possible reason for the leg weakness outcome is that the mRS, which is highly focused on walking ability, was used for outcome assessment.<sup>18,28</sup> In a study that examined angiographic occlusion in the first hours after onset of stroke, leg weakness and extinction/inattention were related to major vessel occlusion.<sup>29</sup> The presence of these items might indicate large hemispheric ischemia resulting only from proximal major vessel occlusion, not from peripheral vessel occlusions. In the present study, it was not possible to capture the percentage of each individual arterial occlusive lesion, because individual angiographic data were not collected in the derivation cohort. It seems paradoxical that facial palsy was inversely associated with unfavorable outcome. A potential reason for this may be that patients with facial palsy less frequently had leg weakness (34% vs 25%,  $p = 0.030$ ) in the derivation cohort, because the total NIHSS score of the studied patients was limited to 3 or less.

The results suggest that a combination of NIHSS items and assessment of vascular status could help predict unfavorable outcomes in patients with minor stroke. A large-scale observational study reported that 31% of 93,517 acute stroke patients with rapidly improving or mild symptoms as the only reason for avoiding recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) were unable to be discharged home.<sup>6</sup> Recently, it has been reported that 890 rt-PA-treated patients with mild symptoms corresponding to NIHSS scores of 0 to 5 had better outcomes at 3 months than matched controls without rt-PA.<sup>30</sup> In these studies, onset to admission time was shorter than in the present study. In addition, NIHSS subscores and vascular status were not described. However, patients with both factors might be highly appropriate candidates for acute intensive management, such as recanalization therapy, if they appear within the therapeutic time window, regardless of age, sex, or low total NIHSS score.

One of the strengths of the present study is that it included multicenter and single-center prospective databases of minor ischemic stroke patients, excluding patients with TIA. Data such as individual NIHSS items and vascular imaging findings were systematically collected and analyzed using multivariable models. The validation cohort was from a single, highly specialized stroke center. Although there were significant differences between the cohorts in risk factors, vascular status, severity, and outcome, the model was successfully validated. That is another strength of the study.

The present study had some limitations. First, the mRS score at 90 days was not available for all patients. The follow-up rate of 83% does not preclude a possible bias. Patients' characteristics were generally similar

between patients with available mRS scores at 90 days ( $n = 1,313$ ) and those without ( $n = 273$ ). When the mRS score at acute hospital discharge (median 17 days after onset) or at 28 days was used instead of the 90-day mRS score for these 273 patients, the results were almost identical; for example, patients having both a vascular occlusive lesion and either of the abnormal NIHSS items showed 4.43 (95% CI 2.36–8.13) times the risk of unfavorable outcome compared with those having neither. Second, the current population consisted mostly of Asian patients. It is known that there are differences in the distribution of occlusive vascular disease between Asian and other populations. Intracranial artery atherosclerosis is a common cause of ischemic stroke in Asian, African, and Hispanic patients, while extracranial carotid artery atherosclerosis develops frequently in Caucasians.<sup>31</sup> Unfortunately, the present database did not include detailed information on the location of vascular lesions, so it was impossible to assess the distribution of occlusive vascular disease. Racial differences might affect the results and limit the generalizability. Third, the rate of rt-PA use was extremely low in the present 2 cohorts. One possible reason for this is that the use of rt-PA as a therapy for acute ischemic stroke within 3 hours of onset was approved on October 11, 2005, when registration in the SUMO Study was almost completed.<sup>14</sup> Another reason is that the Japanese Guidelines for IV Application of rt-PA (alteplase), October 2005, stated that most patients with NIHSS scores of 4 or less were considered ineligible for rt-PA therapy.<sup>32</sup> The model was not validated in an rt-PA–treated cohort, but this should be considered for future studies.

Several independent factors that could be assessed at the time of initial presentation were found to be associated with unfavorable outcome at 90 days in patients with minor stroke. The combination of intra- and extracranial vascular imaging and NIHSS items such as leg weakness and extinction/inattention appears to provide valuable information related to outcomes.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dr. Sato conceived and designed the study, drafted the manuscript, and performed the statistical analyses. Dr. Uehara, Dr. Ohara, Dr. Suzuki, and Dr. Toyoda made critical revisions to the manuscript for important intellectual content. Dr. Minematsu supervised and obtained study funding.

#### STUDY FUNDING

Supported in part by Grants-in-Aid (H16-Junkanki-Chiho-Kosssetsu-023 and H24-Junkanki-Ippan-011) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

#### DISCLOSURE

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. Go to [Neurology.org](http://Neurology.org) for full disclosures.

*Received November 12, 2013. Accepted in final form March 28, 2014.*

#### REFERENCES

- Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, et al. Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke: the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology* 2010;74:136–141.
- Ayis SA, Coker B, Rudd AG, Dennis MS, Wolfe CD. Predicting independent survival after stroke: a European study for the development and validation of standardised stroke scales and prediction models of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:288–296.
- Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126–131.
- Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan: a hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:47–56.
- Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, Rosenthal E, Koroshetz WJ, Schwamm LH. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2497–2499.
- Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With the Guidelines–Stroke. *Stroke* 2011;42:3110–3115.
- Sucharew H, Khoury J, Moomaw CJ, et al. Profiles of the National Institutes of Health Stroke Scale items as a predictor of patient outcome. *Stroke* 2013;44:2182–2187.
- Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, et al. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848–854.
- Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke* 2007;38:2531–2535.
- Coutts SB, O'Reilly C, Hill MD, et al. Computed tomography and computed tomography angiography findings predict functional impairment in patients with minor stroke and transient ischaemic attack. *Int J Stroke* 2009;4:448–453.
- Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke? Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke* 2012;43:3018–3022.
- Woo D, Broderick JP, Kothari RU, et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke* 1999;30:2355–2359.
- Sato S, Toyoda K, Uehara T, et al. Baseline NIH Stroke Scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008;70:2371–2377.
- Sato S, Uehara T, Toyoda K, et al. Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan: the Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) Study. *Stroke* 2009;40:30–34.
- Sakamoto Y, Sato S, Kuronuma Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Factors associated with proximal carotid axis occlusion in patients with acute stroke and atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis Epub* 2013 Oct 5.
- Sato S, Uehara T, Hayakawa M, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Intra- and extracranial atherosclerotic disease in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2013;332:116–120.

17. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994;25:2220–2226.
18. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.
19. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology* 2012;78:1916–1922.
20. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. *Neurology* 2012;78:427–432.
21. Kent DM, Selker HP, Ruthazer R, Bluhmki E, Hacke W. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument: a predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2006;37:2957–2962.
22. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network and the Stroke Outcome Research Canada Working Group. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:3421–3428.
23. Rajasec V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:980–984.
24. Leira EC, Ludwig BR, Gurol ME, Torner JC, Adams HP Jr. The types of neurological deficits might not justify withholding treatment in patients with low total National Institutes of Health Stroke Scale scores. *Stroke* 2012;43:782–786.
25. Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC. Prognosis of acute stroke. *Neurology* 1987;37:221–225.
26. Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Trabalesi M, Lubich S, Grasso MG. Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228–234.
27. Denes G, Semenza C, Stoppa E, Lis A. Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia: a follow-up study. *Brain* 1982;105:543–552.
28. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006;5:603–612.
29. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121–2125.
30. Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, Lang W, Ferrari J; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2014;45:765–769.
31. Minematsu K, Bang O, Uehara T. Risk factors. In: Kim JS, Caplan LR, Wong KS, editors. *Intracranial Atherosclerosis*, 1st ed. Philadelphia: Wiley-Blackwell; 2008: 45–54.
32. Guideline Committee of the Japan Stroke Society for IV rt-PA (alteplase) in acute ischemic stroke. Guidelines for IV application of rt-PA (alteplase), October 2005 [in Japanese]. *Jpn J Stroke* 2005;27:327–354.

### Subspecialty Alerts by E-mail!

Customize your online journal experience by signing up for e-mail alerts related to your subspecialty or area of interest. Access this free service by visiting <http://www.neurology.org/site/subscriptions/etoc.xhtml> or click on the “E-mail Alerts” link on the home page. An extensive list of subspecialties, methods, and study design choices will be available for you to choose from—allowing you priority alerts to cutting-edge research in your field!

### Do You Know What is Happening to Neurology on Capitol Hill?

Congress is making decisions that affect neurologic research funding and the way neurology is practiced in the United States. Only *Capitol Hill Report* on AAN.com takes you behind Washington’s closed doors and shines a light on how your federal legislators are working for—or against—your interests. Read *Capitol Hill Report* on AAN.com the second and fourth Monday of each month. Stay informed. Your work depends on it.

# NINDS rt-PA Stroke Study

峰松 一夫

## 1. 試験のフルネーム

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study (米国民神経疾患脳卒中研究所 rt-PA 脳卒中試験)

## 2. 主たる結論

発症3時間以内の急性虚血性脳卒中に対する遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクチベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, t-PA) 0.9 mg/kg の静脈内投与は、症候性頭蓋内出血の頻度を増加させたが、3ヵ月目の臨床的転帰を改善させた<sup>1)</sup>。

## 3. 対象疾患と目的

対象疾患は急性虚血性脳血管障害である。過去の臨床試験では、本疾患に対する血栓溶解薬使用が脳出血の頻度を増加させることが多かった。脳梗塞が完成するより前に血栓溶解薬で閉塞血管を再開通させることができれば、脳損傷を軽減できるかもしれない。新たに開発された t-PA を用いたオープンラベル用量漸増パイロット試験において、発症後90分および180分という超早期に t-PA 静注を行うと、出血の危険性が低くなり、回復を促進できることが示唆された。本試験は、これらの安全性、有用性を確認するために実施されたより大規模な臨床試験である。

## 4. 試験のデザインと解析方法

本試験は大規模無作為化割付偽薬対照臨床試験で、試験薬は t-PA 製剤のアルテプラナーゼ (alteplase) であった。発症3時間以内の急性虚血性脳卒中患者に対して、プラセボまたはアルテプラナーゼ 0.9 mg/kg (最大 90 mg) が静注投与された。アルテプラナーゼは総投与量の10%がボラス投与され、残りの90%が60分かけて持続静注投与された。投与後24時間は抗凝固薬、抗血小板薬の投与が禁止され、血圧は一定レベルに維持された。

治療開始時間によって、発症後90分以内の群と、91～180分の群との2群に大別され、それぞれの群の症例数ができるだけ同じになるように工夫された。

試験は Part I と Part II の2つのパートに分けて実施された。最も重要なことは、有効性の一次評価基準が Part I と II とで変更されたことである。すなわち Part I では、24時間後の症状改善例の率、具体的には National Institutes

of Health stroke scale (NIHSS) スコアの4点以上の改善、もしくは24時間後に NIHSS スコア0点となった場合を有効とした。これに対し Part II では、3ヵ月後の NIHSS スコア0～1 (神経症候なし～わずか)、modified Rankin Scale (mRS) 0～1 (症候や障害なし)、Barthel Index 95～100 (日常生活動作ほぼ自立)、Glasgow Outcome Scale (GOS) 1 (回復良好) を転帰良好と判定した。これら2つの試験結果は統合して、また発症から治療開始までの時間で層別化し、解析された。

安全性については、36時間以内の症状の悪化を伴う頭蓋内出血、すなわち症候性頭蓋内出血で評価した (Part I, II で共通)。

## 5. 対象症例数と選択基準、除外基準

対象症例数は、Part I では291例、Part II では333例で、合計624例であった。

症例選択基準は、発症後3時間以内の虚血性脳卒中中で、かつ試験薬投与前に実施された CT で頭蓋内出血の所見を

表1 本試験における除外基準

- 過去3ヵ月以内の脳卒中または頭部外傷
- 過去14日以内の大手術
- 頭蓋内出血の既往
- 収縮期血圧 > 185 mmHg または拡張期血圧 > 110 mmHg
- 神経症候の急速な改善、あるいは神経症候が軽度
- くも膜下出血を疑わせる症候
- 過去21日以内の消化管出血または尿路出血
- 過去7日以内の止血困難部位への動脈穿刺
- 発症時のけいれん
- 経口抗凝固薬内服中で PT > 15 秒
- 48時間以内にヘパリンが投与され、PPT が延長
- 血小板数 < 100,000/mm<sup>3</sup>
- 血糖値 < 50 mg/dL または > 400 mg/dL
- 積極的降圧療法を必要とする場合

表2 Part I における発症24時間後症状改善率とベースラインのNIHSSスコア

脳梗塞発症から 治療開始までの 時間(分)	改善率% (例数)		NIHSSスコア(中央値)	
	アルテプラナーゼ群	プラセボ群	アルテプラナーゼ群	プラセボ群
0-90	51 (36/71)	46 (31/68)	9	11
91-180	42 (31/73)	33 (26/79)	8	12
0-180	47 (67/144)	39 (57/147)	8	12

みねまつ かずお 国立循環器病研究センター副院長/脳血管内科  
364

0289-0585/14/¥500/論文J/COPY

認めないことであった。除外基準は表1に示した。全員からインフォームド・コンセントが取得された。

### 6. 試験の行われた施設

米国の大規模病院8施設, University of Cincinnati; University of California, San Diego; University of Texas Medical School, Houston; Long Island Jewish Medical Center; Henry Ford Hospital; Emory University School of Medicine; University of Virginia Health Science Center; University of Tennessee で実施された。

### 7. 主な結果

#### A. 一次エンドポイント

Part Iでの24時間後症状改善率は、t-PA群47%、プラセボ群39%で、t-PA群で高率であった(有意差なし)。ベースラインのNIHSSスコアはむしろプラセボ群で高かった(表2)。

Part IIでは、3ヵ月目の4つの転帰評価指標とその統合解析(Wald test)において、t-PA群の転帰が有意に良好であった(図)。その統合解析でのt-PA群の転帰良好のオッズ比は1.7(P=0.008)と有意であった。死亡率はt-PA群で低かった(21%対17%)。

#### B. 二次エンドポイント

Part I, IIを合算した3ヵ月間の生存曲線に有意の群間差はみられなかった。Part IIで、実薬による3ヵ月目の転帰不良の増加はみられなかった。全体での36時間以内の症候性頭蓋内出血はt-PA治療群で有意に高率であった(6.4%対0.6%, P<0.001)。全体での24時間後の症状改善率、3ヵ月目の4つの転帰評価指標およびその統合解析のいずれもt-PA治療群で有意に良好であった。

### 8. 解釈と批判的コメント

本試験は、それまで根本的治療のなかった脳梗塞分野で初めて治療効果を証明しえた記念碑的試験である。

しかしながら、当初計画した有効性評価基準では有効性の作業仮説(24時間後の症状改善例の有意な増加)を証明できなかった(Part I)。ただし、二次評価指標として測定された3ヵ月目の各種転帰スケールはいずれもt-PA群で有意に良好であった。そこで、一次評価指標と二次評価指標とを入れ替えて、改めてPart II試験が実施された。本試験は真の意味での単一臨床試験とはいえない、むしろ、Part Iをパイロット試験、Part IIを確認試験、両者を合わせたものは事後のメタ解析ととらえるべきである。

脳梗塞急性期治療薬の効果を検証する方法論はこの段階までは未確立であり、本試験は手探り状態で実施されたことを指摘しておきたい。3ヵ月後の転帰評価スケールで治療法の有効性を確認した本試験により、以後の類似試験では「3ヵ月後の転帰評価スケール(特にmRS)」を一次エンドポイントとすることが定着した。しかしながら、本試験以後で治療効果を証明した試験は、発症後3~4.5時間目のt-PA静注療法の有効性を証明したECASS IIIのみである<sup>2)</sup>。各種脳保護薬や血管内治療で有効性を証明できた試験はまだない。脳卒中急性期治療薬・技術の効果判定法として、「3ヵ月後のmRS」が妥当であるか否か再検討が必要と思われる。

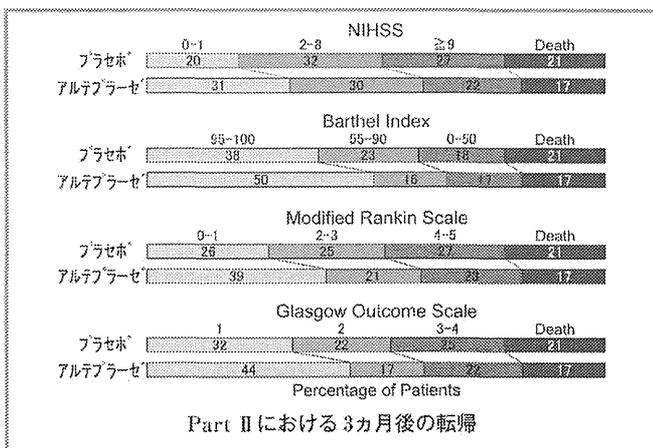
なお、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)は、本試験の結果発表からわずか6ヵ月で本薬アルテプラゼを「初の脳卒中治療薬」として承認した。欧州で行われた発症6時間以内のアルテプラゼ静注投与試験では、本薬の有用性を証明できなかったが、二次解析で本試験と同様の結果が示されたことを根拠に、2002年に欧州でも承認が実現した。わが国での承認はかなり遅れたが、本試験を参考にしたオープンラベル試験J-ACTが実施され本試験と同等の成績が得られたことから、2005年に承認を得た<sup>3)</sup>。

### 9. エビデンスレベル

レベルI b (a randomized controlled trial)<sup>4)</sup>

### 文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1581-7.
- 2) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1317-29.
- 3) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial. *Stroke.* 2006; 37: 1810-5.
- 4) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 他, 編. 脳卒中治療ガイドライン2009. 協和企画; 2009.



## わが国における stroke unit の有効性\*

上原 敏志<sup>1)</sup> 峰松 一夫<sup>1)</sup>

Key Words : 脳卒中センター, rt-PA 静注療法, stroke unit, SUMO 研究

### はじめに

脳卒中の初期治療を脳卒中専門病棟 (stroke unit: SU) で行えば、死亡率の低下、自宅復帰率の上昇、在院日数の短縮効果が得られることが1990年以降、欧州を中心に報告された。メタ解析でもSUの有効性は証明され<sup>1)</sup>、欧州では各地にSUを設置し、脳卒中急性期の医療体制が整備されるようになった。わが国でも、「脳卒中治療ガイドライン2009」で、stroke care unit (SCU) またはSUでの脳卒中治療がグレードA(行うよう強く勧められる)に位置づけられている<sup>2)</sup>。

本稿では、脳卒中急性期診療体制の実態調査や「わが国におけるStroke unitの有効性に関する多施設共同前向き研究(The Stroke Unit Multicenter Observational; SUMO研究)」<sup>3)</sup>の結果を踏まえ、わが国におけるSUの現状や効果、残された課題について述べてみたい。

### 欧州におけるSUの有効性に関するエビデンス

SUの有効性を証明したStroke Unit Trialists' Collaborationのメタ解析では、急性期脳卒中の診療体制を表1のように分類している<sup>1)</sup>。SUは、「多職種からなる専属の脳卒中チームが配属され、他疾患と明確に区分された脳卒中患者専用の病棟(病床)」と定義され、①acute (intensive) stroke

unit (急性期集中治療型)、②combined acute/rehabilitation unit (急性期+安定期リハビリテーション型)、③rehabilitation unit (安定期リハビリテーション型)の3つの形態に細分されている。メタ解析の結果、SUでの治療は、一般病棟での治療に比べて、死亡を3%減少(絶対リスク低下率)させ、施設入所率を3%減少させ、自立患者を6%増加させることが明らかとなった<sup>4)</sup>。診療形態別に有効性を検討したサブ解析では、②combined acute/rehabilitation unit (急性期+安定期リハビリテーション型)でのみ、明らかな効果が確認された。このエビデンスをもとに、European Stroke Initiative (EUSI)のガイドラインでは、「脳卒中患者はSUで治療されなければならない」と記載された<sup>5)</sup>。その後の研究により、SUでの治療は、5~10年後の生命予後・機能予後の改善のみならず日常生活動作(activities of daily life; ADL)や生活の質(quality of life; QOL)までも改善することが示されている<sup>6,7)</sup>。

### rt-PA 静注療法施行の場としての SCU, SU

世界に先駆けて1996年に遺伝子組み換え型組織プラスミノゲンアクティベーター(recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA)静注療法を認可した米国では、2000年にブレイン・アタック連合によって本療法を広く実施するための

\* Efficacy of stroke unit in Japan.

<sup>1)</sup> 国立循環器病研究センター: ☎565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

Toshiyuki Uehara, MD, Kazuo Minematsu, MD: National Cerebral and Cardiovascular Center

表 1 脳卒中急性期診療体制の類型 (文献<sup>1)</sup>より引用・改変)

① Acute (intensive) stroke unit : SU (急性期集中治療) 型
他疾患と明確に分離された「脳卒中専門病棟 (病床)」で、急性期のみ診療し、通常 7 日以内に退室する。
② Combined acute/rehabilitation unit : SU (急性期 + 安定期リハビリテーション) 型
「脳卒中専門病棟 (病床)」があり、専属の「脳卒中チーム」が配置され、急性期診療に加えておおむね数週間リハビリテーションも行う。必要なら数か月入院する場合もある。
③ Rehabilitation unit : SU (安定期リハビリテーション) 型
「脳卒中専門病棟 (病床)」があり、専属の「脳卒中チーム」が配置されるが、病状の不安定な急性期 (おおむね 7 日以内) は他の病棟で管理し、それ以降のリハビリテーションを含む診断・治療を行う病棟。数週間入院し、必要なら数か月入院する場合もある。
④ Mixed assessment/rehabilitation unit : 神経疾患一般の診療とリハビリテーション型
脳卒中患者のみに限定せず、障害をもつ疾患の治療とリハビリテーションを行っている専用病棟 (病床)。例: 神経内科病棟が脳卒中患者を受け入れ、他の神経疾患に混じって脳卒中患者の治療を行う場合など。
⑤ Mobile stroke team : 移動脳卒中チーム型
脳卒中患者専用の病棟 (病床) は用意されていない、院内で明確に認知されている「脳卒中治療チーム」が、各病棟に出向いて脳卒中患者の診断と治療に当たる。
⑥ General medical ward : 一般病棟混在型
脳卒中患者は他疾患の患者と混在して収容され、「脳卒中治療チーム」も組織していない。

表 2 Primary stroke center に求められる条件 (米国ブレインアタック連合の勧告) (文献<sup>8)</sup>より引用改変・改変)

1. 脳卒中チーム	: 脳卒中に精通した最低、医師 1 人、看護師 1 人、24 時間体制、15 分以内に診療開始
2. ケアの手順書	: 特に rt-PA 静注療法では必須
3. 神経放射線	: 指示から撮影まで 25 分以内、20 分以内の撮影
4. 検査室	: 24 時間体制で、一般血液検査と凝固学的検査、心電図
5. 脳神経外科	: 必要時 2 時間以内に脳神経外科医のアクセスが可
6. Stroke unit	: 初期の救命治療以降の脳卒中に特化した治療・リハビリテーションを行うユニット
7. 救急隊との連携	: ホットラインをもって、遅滞なく受け入れる
8. 教育プログラム	: 一般住民に脳卒中の予防、診断、救急治療の受け方を教育
9. 医療の質	: 患者データベースをもち、常に治療と患者転帰の統計をモニターできる

専門施設として一次脳卒中センター (primary stroke center ; PSC) の必要条件が示された (表 2)<sup>8)</sup>。PSC に求められる条件のひとつに、SU を備えることが挙げられている。米国型脳卒中センターの基本骨格は、前述の Stroke Unit Trialists' Collaboration の分類に従えば、① acute (intensive) SU に相当する。2005 年、さらに高度な脳卒中診療を行うことができる中核的脳卒中センターとして総合脳卒中センター (comprehensive stroke center ; CSC) の条件が提案された<sup>9)</sup>。CSC は脳卒中の一般的な診断治療に加え、外科的手術、血栓溶解療法を含めた最新の治療が行えること、intensive care unit など、特別な設備を備えていることも条件とされた。2011 年に CSC の治療の質を評価する指針も提唱されている<sup>10)</sup>。

英国ロンドンでは、2010 年に地域での脳卒中治療システムの確立が検討され、hyper acute stroke unit services (HASUs) がつくられた<sup>11)</sup>。このシステムは hub and spoke model とも言われる。具体的

には、グレーター・ロンドンに脳卒中の中核となる HASUs を 8 施設づくり、脳卒中専門スタッフが 24 時間体制で診断・治療を行える設備を充足させて地域内のすべての急性脳卒中患者を受け入れ、72 時間を超える入院が必要な患者は随時他院へ転送させるというものである。その結果、rt-PA 静注療法を受けた患者は、2009 年の 3.5% から 2010 年には 12% に増加した。また、2010 年の 30 日後の死亡率は 6% であり、英国全体の死亡率 22% と比較するとかなり低くなった。このように、地域として医療体制を整えることで医療の質が向上し、患者転帰が改善することが示されている。

わが国では、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会によって、rt-PA 静注療法を安全かつ広く実施することを目的とした「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針」が発表され、本指針では、「rt-PA 静注療法実施の施設基準」(表 3) を満足する施設での治療実施を求めている<sup>12)</sup>。施設基準のなかに、「十分な人員及び設備 (SCU もしくはそれに準ずる設備) を有すること」という項目が含まれている。

## わが国の脳卒中急性期診療体制の現状

### 1. SCU, SU の定義

わが国における SCU, SU という用語は、漠然と「脳卒中患者用の病棟 (病床)」を意味して用いられ、また SCU と SU という呼称の使い分けにも明確な定義はなく、おおむね重症患者の管理も可能な重装備の ICU 型の脳卒中専門病棟を SCU と呼んでいることが多い。

### 2. SCU, SU 保有率の変化

わが国における脳卒中急性期診療体制の実態を把握するために、今までにいくつかの全国調査が実施されている。1998 年に実施された「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究 (J-MUSIC)」班 (平成 10~12 年度厚生科学研究, 主任研究者: 山口武典) による全国の大規模医療機関 4,953 施設を対象としたアンケート調査では、SCU を備えている施設は全体の 3.2%, 他の集中治療室との共用での診療が 23.5% であった<sup>13)</sup>。「わが国における Stroke Unit の有効性に関する多施設共同前向き研究」班 (平成 16, 17 年度厚生労働科学研究, 主任研究者: 峰松一夫)<sup>3)</sup>では 2004 年に、表 1 の Stroke Unit Trialists' Collaboration の分類・定義を明確に示したうえで、全国 7,835 施設を対象としたアンケート調査を行った。その結果によると、脳卒中診療施設の中で SU を設置していたのは 8.3% (急性期集中治療型 SU: 0.9%, 急性期治療+リハビリテーション型 SU: 7.4%) であった。63.8% の施設が、一般病棟で急性期治療を行い、脳卒中チームをもたない一般病棟混在型の体制をとっていた。夜間、休日にも脳卒中専門の医師が初期対応をしている施設は 21.6% のみであるなど、わが国の脳卒中診療を担っている大多数の施設は、ブレイン・アタック連合が示した PSC の必須条件を満たしていないことが明らかとなった<sup>14)</sup>。その後 2006 年に、「脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に関する研究 (脳卒中インディケータ)」班 (平成 18~20 年度厚生労働科学研究, 主任研究者: 峰松一夫) によって、脳卒中急性期専門医療機関および回復期施設の診療の実態を把握するための、全国 5,398 施設を対象としたアンケート調査が実施さ

表 3 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会が提案する rt-PA 静注療法の施設基準 (文献<sup>12)</sup>より引用)

1. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能であること
2. 集中治療のため、十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師を中心とする診療チーム) 及び設備 [ストロークケアユニット (SCU) もしくはそれに準ずる設備] を有すること
3. 脳外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること (病院間で適切な契約または約束が出来ている条件のもとであれば、必ずしも院内で処置が行えなくても良い)
4. 実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること (ただし、発症 24 時間以内の急性期脳梗塞をたとえば年間 50 例程度の多数例を診療している施設の実施担当医については、本薬使用前の講習会の受講を必須とはしないが、できるだけ早期に受講することが望ましい)

CT: computed tomography (コンピュータ断層撮影)  
MRI: magnetic resonance imaging (核磁気共鳴画像)

れた。その結果、急性期施設において、SU を有する施設 (17.4%), 夜間・休日にも初診時から脳卒中専門の医師が対応している施設 (rt-PA 静注療法承認前: 44.5%, 承認後: 59.4%) が急速に増えていることが示された。また、施設を所在地の 2 次医療圏の人口密度 3 分位値で高密度 (H) 群, 中密度 (M) 群, 低密度 (L) 群の 3 群に分け検討したところ、SU 保有率はそれぞれ 20%, 17%, 9% ( $p < 0.001$ ), 年間 10 例以上の rt-PA 療法実施施設の割合はそれぞれ 9.5%, 7.1%, 2.4% ( $p < 0.0001$ ) と、低密度群で有意に少なかった。本調査の結果からは、脳卒中医療体制に地域格差があり、特に低人口密度地域の体制整備が遅れていることが示唆された<sup>15)</sup>。

### 3. SU の有効性に関する多施設共同前向き観察研究 (SUMO 研究)

わが国の医療体制に即した有効な SU のあり方 (定義, 具備すべき条件) を明らかにすることを目的として、多施設共同前向き観察研究が行われた。対象は、発症 3 日以内に入院した完成型脳卒中 (くも膜下出血を除く。初発, 再発は問わない。) であった。登録期間は 2004 年 12 月 1 日~2005 年 12 月 31 日で、3 か月後の追跡調査は 2006 年 3 月 31 日で終了した。共通の調査票により、性別, 年齢, 脳卒中発症日時および入院日時, 既往歴, 脳卒中専門科による初期診療の有無, 急性期の診

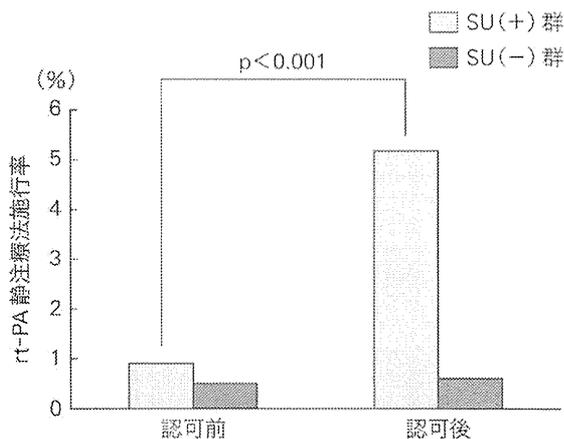


図 1 rt-PA 静注療法認可前後の本療法施行率の変化 (Stroke unit の有無での比較) (文献 16 より引用)

断検査・治療内容、入院時および第 7 日目の神経症状重症度 (National Institute of Health Stroke Scale; NIH Stroke Scale), 脳卒中再発増悪の有無, リハビリテーション施行日数, 多職種によるカンファレンス実施の有無, クリニカルパス使用の有無, 第 28 日目の日常生活自立度 (modified Rankin scale; mRS, Barthel Index) などを調査した。3 か月後の追跡調査では mRS や主な生活場所 (自宅, リハビリテーション専門病院, 老健施設など) を調査した。研究参加施設は SU をもつ中核 5 施設 (国立循環器病センター, 秋田県立脳血管研究センター, 横浜市立脳血管医療センター, 国立病院機構九州医療センター, 中国労災病院勤労者リハビリテーションセンター) に加え, 全国 112 施設の参加を得て, 診療形態も地域背景も異なる合計 117 施設で開始された。参加施設の脳卒中診療体制を詳細に調査し, 診療形態を, SU (急性期) 型, SU (急性期+リハビリテーション) 型, mixed assessment 型, mobile team 型, 一般病棟型の 5 つに分類した。

最終的には, 全国 84 施設より 6,815 例 (男性 4,062 例, 平均年齢 71 歳) が登録された。入院後 24 時間以内の診療プロセスと 3 か月後の転帰良好 (mRS 0-1) との関連について Logistic 回帰分析を行った結果, 動脈血ガス分析, 嚥下機能評価の施行および, 初診時医師が脳卒中に精通した医師であることが, 転帰良好に関連していた<sup>3)</sup>。

表 4 脳卒中ケアユニット入院医療管理料算定に要する施設基準

1. 病院の治療室を単位として行う
2. 当該治療室の病床数は 30 床以下
3. 神経内科または脳神経外科 (経験 5 年以上) の専任の常勤医師が常時 1 名以上配置
4. 当該治療室における看護師の数は, 常時, 3:1 以上であること, また当該治療室勤務の看護師は, 当該治療室以外での夜勤をあわせて行わない
5. 脳卒中ケアユニット入院医療管理を行うのにふさわしい専用の治療室
6. 救急蘇生装置 (気管内挿管セット, 人工呼吸装置など), 除細動器, 心電計, 呼吸循環監視装置を常備
7. 脳血管疾患などリハビリテーションの経験を有する専任の常勤理学療法士または作業療法士が 1 名以上, 当該治療室に勤務
8. おおむね 8 割以上が, 脳梗塞, 脳出血またはくも膜下出血であること
9. CT, MRI, 脳血管造影などの必要な脳画像撮影および診断が常時行える体制
10. 脳血管疾患などリハビリテーション料 (I) または (II) の届出

(2006 年度診療報酬改定)

また, SUMO 研究の登録期間中である 2005 年 10 月に rt-PA 静注療法が認可されたことから, 脳梗塞 4,620 例を対象とした rt-PA 静注療法認可前後における脳梗塞診療プロセスおよび rt-PA 静注療法施行率の変化に関する検討を行った<sup>16)</sup>。その結果によると, rt-PA 静注療法認可後, 画像診断では, 非侵襲的で時間を要さない検査 (MRI/MRA, 頸部超音波検査), 臨床検査では, rt-PA 静注療法を考慮する際に必須となる検査 (血糖, 凝固検査) の施行率が増加していた。また, SU を有する施設では rt-PA 静注療法施行率が認可後に有意に増加していた (0.9%→5.1%) のに対して, SU を有さない施設では有意な変化はなかった (0.5%→0.6%) (図 1)。SUMO 研究により, わが国においても SU 治療が脳卒中発症 3 か月目の転帰を改善することが示され, 脳卒中診療施設の structure よりも, そこで行われている process がより重要であることが明らかとなった。

### 「脳卒中ケアユニット入院医療管理料」の必要条件

2006 年度の診療報酬改定により「脳卒中ケアユニット入院医療管理料」が新設され, その診療報酬上の必要条件が示された (表 4)。入院医療管理

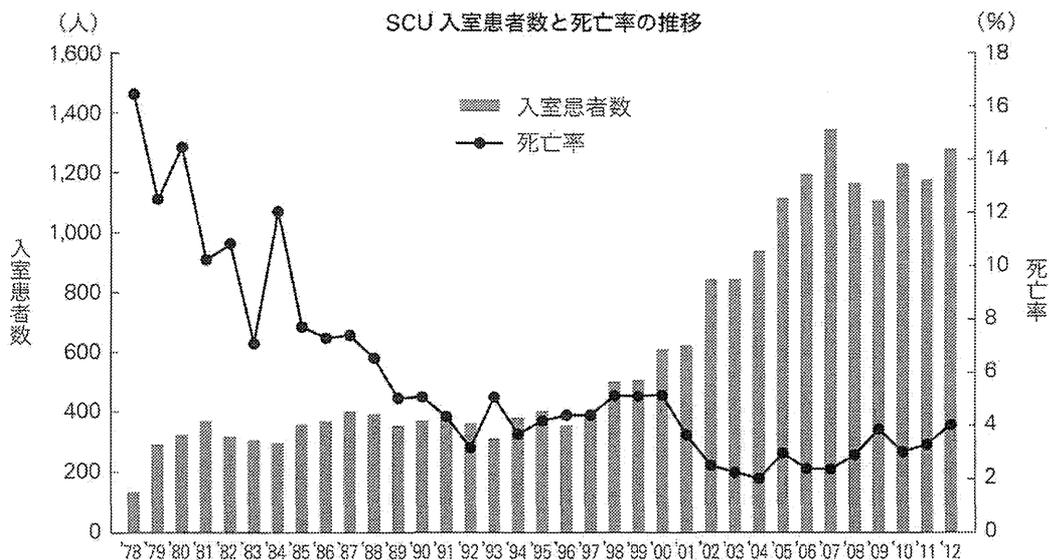


図 2 当院の SCU 病棟入室患者数と死亡率の推移

料は発症後 14 日を限度として 1 日 5,700 点とされている<sup>17)</sup>。これらの条件を満たす「脳卒中ケアユニット」は acute (intensive) SU に分類すべき形態であるといえる。専任の常勤医師の常時配置や手厚い看護体制 (3:1 看護) が条件となっているなど施設基準が厳しく、2011 年 10 月の時点でも、全国 7,524 施設のうち、113 施設 (1.5%)、677 病床が SCU として申請されているのみであった。2012 年になり、常時 1 名以上必要とされている専任医師についての条件が緩和され、常勤である必要がなくなった。

### 国立循環器病研究センターの SCU

当院では、創立の翌年の 1978 年に SCU が日本で初めて開設された。(ただし同時期に、秋田県立脳血管研究センターなどで、SCU と呼称せずと同種の治療を行っていた)。翌 1979 年には、脳神経外科系集中治療室 (neurological care unit : NCU) が分離独立し、ここから内科系集中治療病棟としての SCU の歩みが始まった。現在は、脳血管障害を含む循環器病診療に特化した病院の独自性を反映し、19 床の SCU と 80 床の SU (SCU 治療に継続した急性期治療を行う一般病棟) を備えている。このほかにくも膜下出血などの脳神経外科救急疾患を急性期に集中管理する 15 床の NCU と、

40 床の脳神経外科の一般病棟がある。SCU 入院数と死亡率の推移を図 2 に示す。SCU 設立当初、約 16% であった死亡率は約 4% にまで減少している。また、救急隊との間にホットラインを設けて緊急受け入れ体制を整えて以来、入院数は増加しており、現在までに延べ 2 万人を超える患者が入院している。2011 年度は年間 1,201 例の患者が入室し、うち急性期虚血性脳血管障害が 51%、急性期脳出血が 16%、その他の脳血管障害や神経救急疾患が 14% を占めた。平均の在室日数は 4.6 日で、その後は SU などの一般病棟に転棟となっている。

r-tPA 静注療法や血管内治療にも迅速に対応できるように、診断治療のプロトコールを作成している。リハビリテーションの早期介入が患者の予後に影響すると考え、入院当日または翌日にリハビリテーションが依頼され、治療と平行してリハビリテーションが施行されている。

### おわりに

1990 年以降、欧州を中心に報告された SU のエビデンスの大部分は、r-tPA 静注療法出現以前の臨床研究に基づくものである。これからの SU は、従来の欧州型 SU に加えて、超急性期治療に的確に対応する機能も合わせもつものでなければなら

ない。わが国において、SCU、SUを有する急性期施設は増加しているが、適切にすべての国民がrt-PA静注療法などの超急性期治療を受ける機会を与えられるためには、地域格差の是正など脳卒中救急医療体制のさらなる整備が必要である。

## 文 献

- 1) Stroke Unit Trialists' Collaboration : Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 314 : 1151-1159, 1997
- 2) 鈴木明文 : Stroke care unit (SCU)・stroke unit (SU)、篠原幸人, 他 (編) : 脳卒中治療ガイドライン 2009, pp18-20, 協和企画, 2009
- 3) 峰松一夫 : わが国における Stroke unit の有効性に関する多施設共同前向き研究, 平成 17 年度厚生労働省科学研究費補助金による長寿科学総合研究事業報告書
- 4) Stroke Unit Trialists' Collaboration : Organised inpatients (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000 ; (2) : CD000197. Update in : *Cochrane Database Syst Rev*, 2002 ; (1) : CD000197  
<http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
- 5) Hacke W, et al, European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee : European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 16 : 311-337, 2003
- 6) Jorgensen HS, et al : Treatment and rehabilitation on a stroke unit improves 5-year survival. A community-based study. *Stroke* 30 : 930-933, 1999
- 7) Indredavik B, et al : Stroke unit treatment improves long-term quality of life. A randomized controlled trial. *Stroke* 29 : 895-899, 1998
- 8) Alberts MJ, et al : Recommendations for the establishment of primary stroke centers. *JAMA* 283 : 3102-3109, 2000
- 9) Alberts MJ, et al : Recommendation for comprehensive stroke center. A consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 36 : 1597-1618, 2005
- 10) Leifer D, et al : Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers : Detailed follow-up to brain attack coalition comprehensive stroke center recommendations : A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 42 : 849-877, 2011
- 11) Liu SD, et al : Hyper acute stroke unit services. *Clinical Medicine* 11 : 213-214, 2011
- 12) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 : rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針, 第二版, 2012 年 10 月
- 13) 山口武典 : 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成 10 年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書
- 14) 長谷川泰弘, 他 : Stroke Unit の現状と課題 : 急性期脳卒中診療体制に関する全国アンケート調査から. *脳卒中* 28 : 545-549, 2006
- 15) 峰松一夫 : 脳卒中地域医療におけるインディケータの選定と監査システム開発に関する研究. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金による循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業報告書
- 16) Sato S, et al : Impact of the approval of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy on the processes of acute stroke management in Japan : The Stroke Unit Multicenter Observational (SUMO) study. *Stroke* 40 : 30-34, 2009
- 17) 診療点数早見表 2006 年 4 月版 [医科]. 東京 : 医学通信社 ; 2006

## ニュース News

### ケアマネ合格率 15.5%

厚生労働省は 2013 年 12 月 25 日, 第 16 回介護支援専門員実務研修受講試験 (2013 年 10 月 13 日実施) の合格率が過去 2 番目に低い 15.5%だったと発表した。

受験者は 14 万 4,397 人で合格者は 2 万 2,322 人。職種別の合格者は介護福祉士が 1 万 5,645 人 (70.1%) で最も多く, 看護師・准看護師は 1,620 人 (7.3%) だった。

合格率は 1998 年度の第 1 回試験から 2004 年度の第 7 回まで 30~40%台で推移。しかし, 2005 年度の第 8 回からは 20%台が続き, 2011 年度の第 14 回からは 10%台に落ちた。

第 1 回からの合格者の総数は 59 万 6,031 人。そのうち介護福祉士は 39.9%, 看護師・准看護師は 26.5%を占めている。

(福祉新聞・第 2653 号 2014 年 1 月 20 日)

## 急性期脳梗塞における抗血栓療法(overview)

峰松 一夫<sup>1)</sup>

**要旨:** 脳梗塞急性期治療において、抗血栓療法は主要な位置を占めている。抗血栓薬は血栓溶解薬、抗血小板薬、抗凝固薬に大別され、製剤の種類も多い。しかしながら、急性期治療においてエビデンスレベルが高いのは血栓溶解薬 alteplase と抗血小板薬 aspirin のみである。抗凝固薬に至っては、海外ではむしろ否定的な意見が多い。最近、alteplase の治療可能時間の延長、脳梗塞急性期の抗血小板薬多剤併用療法の有効性、新規抗凝固薬の開発とその急性期効果の検討など、急性期抗血栓療法に関するパラダイムシフトがおきつつある。

**Key words:** anticoagulant, antiplatelet, recurrence, thrombolytic therapy, time-window

## 血栓溶解療法

脳卒中治療ガイドライン 2009 において、脳梗塞に対する急性期治療の中では、発症 3 時間以内の recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA, alteplase) 静注療法、発症 48 時間以内の aspirin 160~300 mg/ 日の経口投与のみが、推奨グレード A である<sup>1)</sup>。2008 年の欧州での大規模ランダム化比較試験により、発症から 4.5 時間目までの rt-PA 静注療法の有効性、安全性が確認された<sup>2)</sup>。わが国では 2012 年 8 月に、4.5 時間以内の rt-PA 静注療法の保険適用が承認された。日本脳卒中学会は、保険承認と同時に本療法の適正な施行に関する緊急声明を発表した(<http://www.jsts.gr.jp/jss48.html>)。既に、2010 年に Merci retriever が<sup>3)</sup>、2011 年には Penumbra system が国内承認され、脳梗塞超急性期治療現場は大きな変革期を迎えていたことから、脳卒中医療向上・社会保険委員会指針改訂部会(部会長: 峰松)は、2012 年 10 月に、適正治療指針第 2 版を発表した(<http://www.jsts.gr.jp/jss19.html>)<sup>3)</sup>。本指針では、本治療の適応や治療開始後 24 時間以内の抗血栓療法の見直し、血管内治療との棲み分け/併用などが記載されている。

超急性期血行再開療法に関しては、alteplase や新しい rt-PA 製剤(desmoteplase など)を使った治療可能時間のさらなる延長への挑戦、新しい血管内治療デバイス、経頭蓋超音波併用血栓溶解療法の開発・応用などが、日本も含む世界中で進められている。

## 抗血小板療法

急性期の抗血小板療法については、aspirin のほかに、国内では ozagrel sodium 160 mg/ 日の点滴投与も推奨されているが(グレード B)、そのいずれもリスク低下率は小さい<sup>1)</sup>。最近になって、clopidogrel, cilostazol などの抗血小板薬やそれらの併用(dual antiplatelet therapy; DAPT)の急性期治療効果の検討が始まっている。

例えば、中国で実施された大規模臨床試験 CHANCE では、発症から 24 時間以内の軽症脳梗塞/TIA 患者の再発予防として、aspirin 単独療法と DAPT(aspirin + clopidogrel, 22 日目以降は clopidogrel 単独)の比較が行われた。その結果、これまで推奨グレード A とされてきた aspirin 単独療法に比べ、DAPT の再発抑制効果が有意に優れていた<sup>4)</sup>。現在、これと類似の研究プロトコルで DAPT、あるいは多剤併用抗血小板療法の急性期効果を調べる臨床試験、新規抗血小板薬の急性期効果に関する国際共同臨床試験等が実施、あるいは計画されている。

## 抗凝固療法

わが国のガイドラインでは、発症 48 時間以内の脳梗塞(心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞を除く)に対して選択的抗トロンビン薬 argatroban が推奨され(グレード B)、heparin は使用を考慮してもよいが十分な科学的根拠はないとしている(グレード C)<sup>1)</sup>。現在、日本では非弁膜症性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation; NVAf)患者の脳梗塞及び全身塞栓症再発予防として、新規経口抗凝固薬(novel anticoagulant; NOAC)が開発、承認されている(dabigatran, rivaroxaban, apixaban)。

2013 年 3 月に米国で開催された Stroke Therapy Academic Industry Roundtable(STAIR)VIII で、脳卒中急性期治療におけ

<sup>1)</sup> 国立循環器病研究センター

(2013 年 10 月 30 日受付, 2013 年 10 月 30 日受理)

る解決すべき諸問題が議論された(<http://www.thestair.org/content/stair-viii>). NOAC を巡る問題点として、1) 救急外来における抗凝固作用の強度を測定するマーカーの確立、2) NOAC 服用中の患者への血栓溶解療法の可否、3) NOAC の導入時期、4) 急性期使用における有効性と安全性、5) NOAC 服用中に発生した頭蓋内出血への対処法があげられた。海外では、これらの課題を検討する試験が計画され、新たなエビデンスの収集が始まっている。わが国でも、こうした流れに対して後塵を拝することなく、積極的なエビデンス構築を開始する必要がある。

ヘパリン、ワルファリンのみの時代には否定的であった急性期抗凝固療法も、NOAC によって新しい展開が始まるのは間違いない。

#### 参考文献

- 1) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら(編): 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画, 東京, 2009.
- 2) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-1329, 2008
- 3) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA(アルテプラゼ)静注療法指針改訂部会: rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針第2版. 脳卒中 34: 443-480, 2012
- 4) Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al: Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 369: 11-19, 2013

#### Abstract

##### An overview of antithrombotic therapies for patients with acute ischemic stroke

Kazuo Minematsu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center

The author presents an overview of the recent advances in antithrombotic therapy for acute ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA). First, the Japanese Government approved the 4.5 hour time-window of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) therapy in August 2012, and the Japan Stroke Society published the 2nd version of the guidelines of rt-PA therapy in October 2012. Second, a randomized controlled trial, CHANCE, performed in China recently demonstrated the efficacy and safety of dual antiplatelets therapy (DAPT) in acute minor stroke or TIA. Many novel anticoagulants, a direct thrombin inhibitor and Xa inhibitors, became available in clinical use for patients with nonvalvular atrial fibrillation. However, the efficacy and safety of NOACs remains unresolved in acute ischemic stroke. A new era has begun in antithrombotic therapy for patients with acute ischemic stroke and TIA, and we will achieve dazzling achievements in near future.

**Key words:** anticoagulant, antiplatelet, recurrence, thrombolytic therapy, time-window

(*Jpn J Stroke* 36: 129-130, 2014)