

症例報告

アフリベルセプト硝子体内初回注射直後に発症した脳塞栓症の1例

水谷 浩徳^{1)2)*} 稲富雄一郎¹⁾ 神宮 隆臣¹⁾
 中島 誠²⁾ 米原 敏郎¹⁾ 安東由喜雄²⁾

要旨：症例は72歳、男性である。加齢黄斑変性症に対し、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）阻害薬であるアフリベルセプトが硝子体内に初回投与された約8時間後に、右上肢単麻痺が出現した。頭部MRIでは左放線冠、右上前頭頭に塞栓症と考えられる虚血病巣を認めた。血液検査では軽度の線溶系亢進の他は異常なく、経食道心臓超音波検査では卵円孔開存を認めたが、深部静脈血栓は確認されず、その他にも塞栓源となりうる疾患は特定できなかった。本症例では、硝子体内に投与されたVEGF阻害薬が血中に移行し、短時間で血液凝固能が亢進した結果、脳塞栓症を来した可能性が推測された。

（臨床神経 2018;58:314-319）

Key words：VEGF阻害薬，脳塞栓症，加齢黄斑変性症，硝子体内注射，血液凝固亢進状態

序 論

血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）阻害薬には、VEGFの細胞外ドメインとヒトIgG1のFcドメインからなる遺伝子組換え融合糖蛋白質であるアフリベルセプトと、VEGFに対するモノクローナル抗体であるベバシズマブとラニビズマブが開発されている。このうちアフリベルセプトとラニビズマブは加齢黄斑変性症に用いられ、ベバシズマブは加えて大腸癌などの腫瘍性疾患にも使用されている。

VEGF阻害薬治療中に、時に脳梗塞を含む血栓症が発症することが知られている^{1)~5)}。ベバシズマブの副作用に関するメタ解析では、対照群に比較して有意に脳梗塞の頻度が高いことも報告されている⁵⁾。しかし対象疾患の性格上、担癌、高齢など血栓症リスクの高い患者が治療対象となり、長期投与となることも多い。このため脳梗塞合併とされた例の中には、同薬との因果関係の乏しい偶発例が含まれている可能性もある。病態の解明には合併した脳梗塞についての詳細な臨床像の検討が不可欠であるが、症例集積は不十分である。

今回我々は、アフリベルセプトの硝子体内初回注射直後に発症した脳塞栓症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：72歳、男性

主訴：右上肢の脱力

既往歴：両眼の加齢黄斑変性症および白内障あり、動脈硬化の危険因子や血栓塞栓症の既往なし。

生活歴：20本/日の52年間の喫煙歴あり、飲酒歴なし。

現病歴：2017年8月某日（第1病日）10時に加齢黄斑変性症に対する初回のアフリベルセプト2mgの硝子体内注射を右眼（投与前矯正視力0.7）に施行した。処置後30分の安静後も異常ないことが確認され、帰宅した。その後はレボフロキサシンの点眼を1回実施した。同日18時頃に文字を書こうとしたところ、右上肢の脱力感を自覚し、第2病日に当科入院となった。

入院時現症：一般身体所見では、血圧184/116mmHg、脈拍67/分、整、体温36.1℃であり、胸腹部所見に異常はなかった。神経学的所見では、意識は清明であり、髄膜刺激徴候は認めなかった。視力を含めて脳神経にも異常なかった。運動系で右上肢にMMT 4/5の筋力低下を認めたが、感覚系で明らかな異常はなかった。明らかな協調運動障害や自律神経系の異常はみられなかった。筋トーンスは正常、腱反射は四肢で正常、Babinski反射は両側陰性であった。

検査所見：全血算では白血球9,000/ μ l、Hb 17.1 g/dlと軽度増加していたが、血小板数は正常であった。血液生化学検査

*Corresponding author: 熊本大学医学部附属病院神経内科 [〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1]

¹⁾ 済生会熊本病院神経内科

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(Received February 27, 2018; Accepted March 29, 2018; Published online in J-STAGE on April 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001162

では異常はなかった。凝固線溶系検査では、D-dimer 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex 0.9 $\mu\text{g/ml}$ と、線溶亢進状態であった。Plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) は測定限界 (10 ng/ml) 以下であった。PT 92.7%, APTT 29.3 秒、フィブリノーゲン 285 mg/dl、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビン III は正常範囲内であり、ループス抗凝固因子、抗カルジオリピン抗体は陰性であった。抗核抗体は 40 倍未満で抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA はいずれも陰性であった。可溶性 IL-2 受容体は 415 U/ml と正常範囲内であり、各種腫瘍マーカーもすべて陰性であった。第 6 病日における血中 VEGF 値は < 20 pg/ml と基準値内 (< 38.3 pg/ml) であった。

入院時の頭部 MRI 拡散強調画像 (Fig. 1A~D)、 T_2 強調画像および FLAIR 画像 (Fig. 1E) では、左放線冠、右上前頭回に塞栓症と考えられる散在性の高信号病巣を認めた。MR angiography では主幹動脈に狭窄や閉塞像を認めなかった (Fig. 1F)。モニター心電図および 24 時間ホルター心電図 (入院中 1 回実施) では心房細動は認められなかった。頸部血管エコーでは両側総頸動脈、内頸動脈に狭窄病変を認めなかった。経胸壁心臓エコーでは左房径は 49 mm と拡張していた。経食道心臓エコーではバルサルバ負荷およびコントラストエコーにより、バルサルバ負荷解除後 3 心拍以内に中等量の左房内粒状エコーを認めたが、発症 22 時間後、かつ抗血栓薬投

与前に施行した下肢深部静脈エコーでは、深部静脈血栓は確認されなかった。さらに胸腹部単純 CT も実施したが、以上検査において、心内血栓、弁膜症、大動脈粥腫、および腫瘍性病変のいずれも確認できなかった。

臨床経過：脳塞栓症の診断でヘパリンナトリウム 10,000 単位/日の持続静注およびアスピリン 200 mg を開始した。第 4 病日より右上肢筋力の改善を認め、第 9 病日に退院とし、退院後もアスピリン 100 mg を継続した。第 24 病日には PAI-1 が 59 ng/ml と上昇していた。血中 VEGF 値は < 20 pg/ml と、基準値内のままであった。第 9、第 24 病日に実施した頭部 MRI では、入院時に認めた高信号病巣以外に新規病巣を認めなかった。VEGF 阻害薬投与は中断したままで、発症から 4 ヶ月後の現在まで、視力を含む神経症候や眼底所見に明らかな増悪なく経過している。

考 察

本例では、アフリベルセプトの硝子体内初回注射後 8 時間で脳塞栓症を来した。補助検査では発作性心房細動の潜在を示唆する左房拡大や、卵円孔開存症を認めたが、深部静脈血栓は認めず、既知の塞栓源疾患の併存は確認できなかった。発作性心房細動などの塞栓源疾患が潜在していた可能性は残るが、VEGF 阻害薬投与後短時間で脳塞栓症が発症している

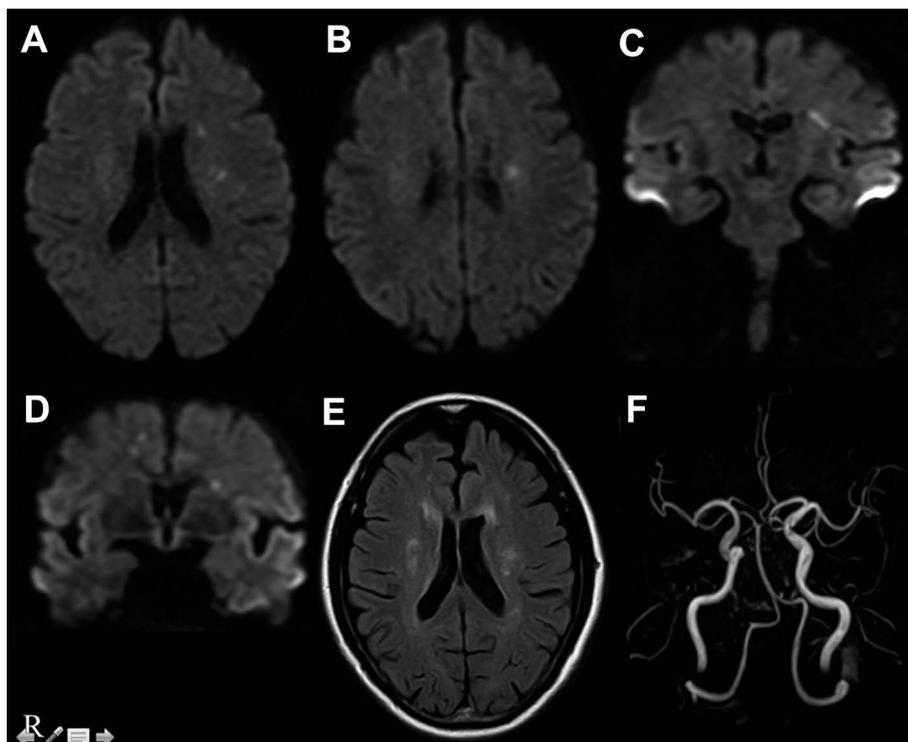


Fig. 1 MRI on admission.

Diffusion weighted images (A, B: axial view; C, D: coronal view) showed hyperintense lesions in the left corona radiata and the right superior frontal gyrus. Axial FLAIR image showed hyperintense lesions in the left corona radiata (E). MR angiography revealed no stenosed or obstructed lesions (F).

ことから、同薬投与と脳梗塞発症の因果関係が推測される。

そこで、特にこのような短時間で硝子体投与した本薬剤が血中に移行し、血液凝固系に影響を起し得るかについて検討した。

まず VEGF 阻害薬の血中移行である。VEGF 阻害薬の血中への移行の機序として、脈絡膜新生血管における血液網膜門の破綻が考えられている⁶⁾。実際にヒトでもベバシズマブ及びアフリベルセプト硝子体内注射後3時間で血中 VEGF 値低下が確認されており⁷⁾⁸⁾、特に血中アフリベルセプト濃度は硝子体内注射後1~3日でピークに達し、短時間かつ強力に血中 VEGF 値を低下させたとする報告がある⁹⁾。したがって、短時間での硝子体からの血中移行は理論的に起こり得ると考えられる。

次に血液凝固系への影響である。ベバシズマブ投与により7週間時点で血中 PAI-1 が上昇し、PAI-1 欠損マウスでは血栓形成のないことが示されている¹⁰⁾。一方、本例では入院時の血中 PAI-1 は正常範囲内であったものの、第24病日には上昇していた。VEGF 阻害薬による血液凝固系への効果と、血中 PAI-1 値の動向との関係は明らかではないが、本例においてもアフリベルセプトが血液凝固亢進に作用していた可能性がある。また、VEGF 阻害薬は成熟血管における血管内皮細胞の正常な修復能も抑制する。この血管内皮細胞の機能障害により内皮の規則的な配列が損なわれるとともに、血管内皮細胞から分泌される一酸化窒素やプロスタサイクリンといった血小板機能阻害因子の産生や血管平滑筋細胞の増殖抑制効果が障害され、血栓形成を引き起こす可能性も示唆されている¹¹⁾。VEGF は濃度により作用が異なる可能性も示唆されており、高濃度の VEGF は血管内皮細胞の組織因子を活性化し、血管透過性亢進させ、血管内皮細胞の増殖および遊走能を亢進させることで凝固系を刺激する。一方、低濃度の VEGF は血管内皮細胞系の生存および維持に関わっていることが知られている¹¹⁾¹²⁾。本症例は、VEGF 濃度が基準値内(<38.3 pg/ml)であったにも関わらず、血栓症を来した。この理由としては、VEGF 測定が脳梗塞発症後6日目であることから、発症時よりも低下していた可能性がある。あるいは VEGF 濃度は健康者でもかなりの幅があること¹³⁾、また、生体においては実験系とは異なり、種々の全身状態や血行動態も影響し得ることから、基準値内でも過凝固を起こす可能性が考えられた。このように、VEGF の血管内皮や凝固系に対する多様な作用が阻害されることが血栓形成のメカニズムであると推測されており、更なる病態解明のためには症例蓄積が必要である。

VEGF 阻害薬初回投与後に血栓塞栓症を発症した症例としては、脳梗塞¹⁴⁾¹⁵⁾、皮下塞栓¹⁶⁾の報告がある。また最終投与後最短で発症した症例としては、脳梗塞では3日¹⁷⁾、深部静脈血栓症では投与当日(詳細な時間は未記載)¹⁸⁾の報告があるものの、本例のような初回投与後半日足らずでの発症例は、渉猟し得た限りではなかった。しかし、なぜ本例がそのような短時間で血栓塞栓症を発症したのかについては、高齢であり、喫煙歴はあったものの、血栓塞栓症の既往歴や動脈硬化の危険因子は有しておらず、原因の特定には至らなかった。

VEGF 阻害薬投与に伴う血栓塞栓症の頻度は0.8~24.1%¹⁾¹⁹⁾であり、さらに脳梗塞発症の頻度については0.5~4.8%²⁰⁾²¹⁾である。脳梗塞発症例の中でも詳細な記載のある8論文39例^{14)15)17)20)22)~25)}について、その臨床像を整理した(Table 1)。脳梗塞発症時年齢は39~92(中央値75)歳であった。脳梗塞臨床病型の記載がある10例中、ラクナ梗塞4例、心原性脳塞栓症3例、一過性脳虚血発作2例、アテローム血栓性脳梗塞が1例であった。原疾患は12例が悪性腫瘍で、26例が加齢黄斑変性症を含めた眼科疾患、1例が弾力線維性仮性黄色腫であった。直前に投与した VEGF 阻害薬はベバシズマブが26例と最も多く、次いでアフリベルセプトが7例、ラニズマブが6例であった。投与回数は1~75(中央値3)回、最終投与から発症までの期間は3日~23ヶ月(中央値2.75ヶ月)であった。VEGF 阻害薬投与開始前の血栓症既往歴としては深部静脈血栓症または肺塞栓症が3例、脳梗塞が2例、門脈塞栓症1例であった。このような VEGF 阻害薬投与中の脳梗塞症例の臨床像に、通常の脳梗塞症例との差異は明らかではなかった。また、本例では前述のように理論的には VEGF 阻害薬初回投与後短期間の脳梗塞は起こり得ると考えられた。しかし以上提示した VEGF 阻害薬投与中脳梗塞の既報告症例と比較して、本例に特筆すべき背景も不明であり、病型ごとの発症時期についても一定した傾向を認めなかった。また、VEGF 阻害薬硝子体内注射後に脳梗塞以外で発症した血栓塞栓症に関して、心筋梗塞²¹⁾²⁶⁾、下肢動脈閉塞²⁴⁾などの動脈血栓塞栓症だけではなく、深部静脈血栓症²⁷⁾などの静脈血栓塞栓症も報告されている。なお、本例では検査を行った範囲で、他の臓器における血栓塞栓症を示唆する所見を認めなかった。

血栓症合併リスクによる本薬剤の適応判断、投与時に抗血栓薬を予防的に併用すべきか、さらに併用するならどのような患者を対象とすべきかについては一定の見解はない。腫瘍性疾患に対する VEGF 阻害薬投与中の血栓塞栓症全般については、65歳以上や動脈血栓塞栓症の既往は独立した危険因子とされ、低用量アスピリン投与群で有意に発症が少なかったとの報告がある²⁸⁾。また中村らは、網膜疾患に対するアフリベルセプト投与後1ヶ月以内の心血管イベント発症群の年齢が非発生群と比較して有意に高かった一方で、血栓塞栓症の既往歴はイベント発生と関連がなかったと報告している¹⁵⁾。しかし網膜疾患を対象とした VEGF 阻害薬使用中の脳梗塞の予測因子や予防的治療に関する報告は過去にない。

本例により、網膜疾患を対象とした VEGF 阻害薬初回投与後短時間でも、脳塞栓症を起こし得ることが示唆された。同薬に関連する塞栓症の病態機序や適切な予防法を明らかにするため、今後の症例集積が必要である。

本症例報告は第220回神経学会九州地方会(那覇)で発表した。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

Table 1 Previous cases with ischemic stroke during anti-vascular endothelial growth factor therapy.

Age/Sex	Anti-VEGF agent	Number of injections	Time period from the last injection	Type of stroke	Underlying disease	Concomitant disease	Reference
39/M	bevacizumab	2	6 months	lacunar	atypical astrocytoma	DVT, PE, HTN	Fraum TJ, 2011
54/F	bevacizumab	4	16.2 months	lacunar	GBM	none	Fraum TJ, 2011
61/M	bevacizumab	2	20.6 months	lacunar	GBM	HTN, DL	Fraum TJ, 2011
67/F	bevacizumab	1	19.1 months	lacunar	GBM	smoking	Fraum TJ, 2011
42/M	bevacizumab	3	23.3 months	cardioembolic	GBM	DVT, PE	Fraum TJ, 2011
75/M	bevacizumab	2	14.6 months	cardioembolic	GBM	AF, HTN, smoking	Fraum TJ, 2011
69/F	bevacizumab	2	19.6 months	large artery	GBM	DVT, PE, smoking	Fraum TJ, 2011
62/M	bevacizumab	2	2.5 months	unclassified	GBM	arrhythmia	Fraum TJ, 2011
53/F	bevacizumab	n.d.	1 week	large artery	metastatic non-small cell lung carcinoma	HTN	Seet RC, 2011
72/M	bevacizumab	n.d.	2 weeks	large artery	metastatic rectal adenocarcinoma	HTN	Seet RC, 2011
86/F	bevacizumab	n.d.	2 weeks	TIA	recurrent angiosarcoma	HTN	Seet RC, 2011
55/F	bevacizumab	16	n.d.	embolic	breast cancer	n.d.	Domenico G, 2010
54/M	bevacizumab	2	3 days	n.d.	pseudoxanthoma elasticum	none	Besozzi G, 2013
81/M	aflibercept	15	6 days	n.d.	AMD	HTN, AF	Nakamura T, 2017
81/M	aflibercept	7	7 days	n.d.	AMD	DM	Nakamura T, 2017
74/M	aflibercept	3	1 month	n.d.	retinal vein occlusion	PVT, DL	Nakamura T, 2017
79/F	ranibizumab	1	1.5 months	n.d.	diabetic macular edema	HTN, DM, AF	Nakamura T, 2017
80/M	ranibizumab	17	3 months	n.d.	AMD	none	Nakamura T, 2017
78/M	aflibercept	15	3 months	n.d.	AMD	HTN	Nakamura T, 2017
81/F	aflibercept	8	3 months	n.d.	myopic choroidal neovascularization	HTN	Nakamura T, 2017
78/M	ranibizumab	7	4 months	n.d.	AMD	DM, smoking	Nakamura T, 2017
73/M	ranibizumab	5	7 months	n.d.	AMD	HTN, DM, DL	Nakamura T, 2017
90/M	aflibercept	1	10 months	n.d.	AMD	HTN	Nakamura T, 2017
87/F	aflibercept	75	4 days	cardioembolic	AMD	HTN, DL, AF	Thorel J, 2015
81/F	bevacizumab	8	7 months	n.d.	AMD	HTN, DL, DM	Carneiro AM, 2011
77/M	bevacizumab	4	5 months	n.d.	AMD	HTN	Carneiro AM, 2011
87/M	bevacizumab	13	1 month	n.d.	AMD	DM	Carneiro AM, 2011
79/M	bevacizumab	2	6 months	n.d.	AMD	HTN, DL, DM	Carneiro AM, 2011
75/F	bevacizumab	4	21 days	n.d.	AMD	HTN, DL	Carnerio AM, 2011
92/F	bevacizumab	2	20 days	TIA	AMD	HTN, DL	Carnerio AM, 2011
90/F	bevacizumab	7	7 days	n.d.	AMD	HTN, DL	Carneiro AM, 2011
75/F	ranibizumab	3	5 months	n.d.	AMD	CVD	Carneiro AM, 2011
74/F	ranibizumab	2	17 days	n.d.	AMD	none	Carneiro AM, 2011
77/F	bevacizumab	1	6 weeks	n.d.	AMD	none	Wu L, 2008
69/M	bevacizumab	1	11 days	n.d.	combined diabetic tractional and rhegmatogenous retinal detachment	HTN, DM	Wu L, 2008
72/M	bevacizumab	1	12 months	n.d.	neovascular glaucoma	HTN, CVD, DM	Wu L, 2008
53/M	bevacizumab	3	10 days	n.d.	neovascular glaucoma	DM	Wu L, 2008
54/F	bevacizumab	4	2 weeks	n.d.	neovascular glaucoma	HTN, DM	Wu L, 2008
59/M	bevacizumab	2	3 months	n.d.	diabetic macular edema	HTN, DM	Wu L, 2008

VEGF: vascular endothelial growth factor, HTN: hypertension, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, PVT: portal vein thrombosis, DL: dyslipidemia, DM: diabetes mellitus, CVD: cardiovascular disease, AF: atrial fibrillation, GBM: glioblastoma, AMD: age-related macular degeneration, TIA: transient ischemic attack, n.d.: not described.

文 献

- 1) Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS One* 2014;9:e101145.
- 2) Pratt NL, Ramsay EN, Kemp A, et al. Ranibizumab and risk of hospitalisation for ischaemic stroke and myocardial infarction in patients with age-related macular degeneration: a self-controlled case-series analysis. *Drug Saf* 2014;37:1021-1027.
- 3) Schlenker MB, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment and the risk of thromboembolism. *Am J Ophthalmol* 2015;160:569-580.e5.
- 4) Etmnan M, Maberley DA, Babiuk DW, et al. Risk of Myocardial Infarction and stroke with single or repeated doses of intravitreal bevacizumab in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2016;163:53-58.
- 5) Zuo PY, Chen XL, Liu YW, et al. Increased risk of cerebrovascular events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e102484.
- 6) Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56:95-113.
- 7) Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119:1399-1411.
- 8) Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1636-1641.
- 9) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.
- 10) Chen N, Ren M, Li R, et al. Bevacizumab promotes venous thromboembolism through the induction of PAI-1 in a mouse xenograft model of human lung carcinoma. *Mol Cancer* 2015;14:140-146.
- 11) Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:475-485.
- 12) Senger DR, Van de Water L, Brown LF, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metastasis Rev* 1993;12:303-324.
- 13) Kuhn C, Lehnhardt M, Tolnay E, et al. Patterns of expression and secretion of vascular endothelial growth factor in malignant soft-tissue tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:219-225.
- 14) Fraum TJ, Kreisl TN, Sul J, et al. Ischemic stroke and intracranial hemorrhage in glioma patients on antiangiogenic therapy. *J Neurooncol* 2011;105:281-289.
- 15) 中村友子, 阿部慎也, 矢合隆昭ら. 抗 VEGF 治療中に発症した脳卒中, 心筋梗塞に関する検討. *臨床眼科* 2017;71:551-557.
- 16) Kiuru M, Schwartz M, Magro C. Cutaneous thrombogenic vasculopathy associated with bevacizumab therapy. *Dermatol Online J* 2014;20.
- 17) Besozzi G, Ferrara A, Epifani E, et al. Acute stroke after intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization due to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: a severe systemic adverse event after an off-label procedure. *Int Ophthalmol* 2013;33:181-183.
- 18) Lazarus M, Amundson S, Belani R. An Association between bevacizumab and recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient presenting with deep vein thrombosis: A case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2012;2012:819546.
- 19) Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-1908.
- 20) Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-87.
- 21) Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008;145:862-874.
- 22) Domenico G, Vincenza T, Emiddio B, et al. A Fatal brain stroke in patient with advanced breast cancer treated with bevacizumab: A case report. *World J Oncol* 2010;1:252-254.
- 23) Seet RC, Rabinstein AA, Lindell PE, et al. Cerebrovascular events after bevacizumab treatment: an early and severe complication. *Neurocrit Care* 2011;15:421-427.
- 24) Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, et al. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica* 2011;225:211-221.
- 25) Thorel J, Civade E, Quintyn JC, et al. Ischaemic stroke after exposure to aflibercept: interaction with vitamin K antagonist and/or direct pharmacodynamic effect? *J Clin Pharm Ther* 2015;40:477-479.
- 26) Kemp A, Preen DB, Morlet N, et al. Myocardial infarction after intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: a whole population study. *Retina* 2013;33:920-927.
- 27) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-1349.
- 28) Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-1239.

Abstract**Embolic stroke immediately after initial administration of intravitreal aflibercept**

Hironori Mizutani, M.D.¹⁾²⁾, Yuichiro Inatomi, M.D.¹⁾, Takaomi Singu, M.D.¹⁾,
Makoto Nakajima, M.D.²⁾, Toshiro Yonehara, M.D.¹⁾ and Yukio Ando, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Saiseikai Kumamoto Hospital

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 72-year-old man was admitted to our hospital because of right upper limb monoplegia 8 hours after the initial intravitreal injection of aflibercept, which is an inhibitor of vascular endothelial growth factor. Magnetic resonance diffusion-weighted images showed recent ischemic lesions in the left corona radiata and the right superior frontal gyrus. Laboratory findings showed mild hyperfibrinolysis. A patent foramen ovale was diagnosed on transesophageal echocardiography; however, lower-extremity ultrasonography did not detect deep vein thrombosis. The source of embolism remained unknown. A possible mechanism of cerebral emboli in the present case was a rapidly induced hypercoagulative state due to transfer of aflibercept from the vitreous body to the systemic circulation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:314-319)

Key words: anti-vascular endothelial growth factor therapy, brain embolism, age-related macular degeneration, intravitreal injection, hypercoagulative state
