

〈症例報告〉

ポリコナゾール投与中に中枢性症状（幻覚・幻視） または視覚障害をきたした6例

加藤秀雄^{1,2)}・萩原真生^{1,2)}・浜田幸宏²⁾・小泉祐介¹⁾・西山直哉¹⁾・
山岸由佳¹⁾・松浦克彦²⁾・三嶋廣繁¹⁾

¹⁾ 愛知医科大学病院感染制御部

²⁾ 愛知医科大学病院薬剤部

(2016年4月6日受付)

ポリコナゾール (VRCZ) は広域な抗真菌スペクトルを有するアゾール系の深在性真菌症治療薬の一つであり、有害事象として肝障害の他に中枢性症状 (幻覚・幻視)、視覚障害が報告されている。そこで、VRCZの投与中に中枢性症状をきたした4例および視覚障害をきたした2例について、臨床的経過を精査した。

症例1 (68歳女性) はVRCZの投与4日目に幻覚の訴えがあり、VRCZの投与を終了した後に幻覚は消失した (VRCZの血中トラフ値の測定はなし)。症例2 (81歳男性) はVRCZの内服をした翌日に幻視の訴えがあったため、VRCZの投与を中止したところ、幻視は消失した (投与を開始した当日のVRCZの血中トラフ値; 0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下)。症例3 (67歳男性) はVRCZの投与を開始した翌日に幻覚が出現したが、投与は継続され、次第に幻覚は消失した (VRCZの投与開始から4日目の血中トラフ値; 3.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。症例4 (68歳女性) はVRCZの投与42日目に幻視が認められ、VRCZの投与を中止した後、幻視症状は消失した (VRCZの投与開始から42日目の血中トラフ値; 1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。症例5 (76歳男性) はVRCZの投与3日目に色視症の訴えがあり、VRCZの投与量を減量した後、色視症の改善が認められた (VRCZの投与開始から3日目の血中トラフ値; 7.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。症例6 (15歳女性) はVRCZの投与9日目に羞明が認められ、VRCZの投与量を減量した後、羞明は消失した (VRCZの投与開始から25日目の血中トラフ値; 4.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

VRCZによる中枢性症状 (幻覚・幻視)、視覚障害は、投与開始の早期に出現し、投与継続中または中止後に消失した。したがって、VRCZの投与を開始した早期の患者では、その血中濃度の高低に関わらず中枢性症状 (幻覚・幻視)、視覚障害の出現について注意深く観察する必要がある。また、VRCZの血中トラフ値が指標域内 (1~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の濃度でも中枢性症状 (幻覚・幻視)、視覚障害を認められたが、特に、視覚障害を発現した症例のVRCZのトラフ値は、視覚障害を発現しなかった症例のトラフ値より高い値を示した。そのため、VRCZによる視覚障害は血中濃度がリスク因子として関与する可能性が考えられた。

ボリコナゾール (VRCZ) は広域な抗真菌スペクトルを有するアゾール系の深在性真菌症治療薬の一つであり、アスペルギルス属、*Candida glabrata*, *Candida krusei* などのカンジダ属に対して優れた抗真菌活性を有することが報告されている¹⁻³⁾。また、VRCZは非線形の薬物動態を示すため、投与量の増減により血中濃度が変動しやすい⁴⁾。そのため、本邦の日本化学療法学会および日本 Therapeutic drug monitoring (TDM) 学会が作成されたガイドラインにおいてVRCZの有効性や毒性の評価のためにTDMの施行が重要であると示されており、血中トラフ値が有効性の面から1~2 $\mu\text{g/mL}$ 以上、安全性の面から4~5 $\mu\text{g/mL}$ 以下へ投与設計することが推奨されている⁵⁾。本邦で行われた第III相臨床試験におけるVRCZの有害事象の発現率は78%であり⁶⁾、そのうち、臨床検査値の異常として肝機能障害が報告されているため、使用に際し定期的な肝機能検査が推奨されている。その他にも、VRCZの特徴的な有害事象として、幻覚・幻視などの中枢性症状および羞明・色視症などの視覚障害が報告されている^{4,7)}。これらの有害事象は可逆的であり、特に治療を必要とせずに消失し、重症度は軽度であると言われている⁶⁾。そこで、本調査では、愛知医科大学病院 (当院) でVRCZが投与された症例において、VRCZ投与中に中枢性症状 (幻覚・幻視) をきたした4例および視覚障害をきたした2例について報告する。

対象および方法

平成24年4月から平成28年1月までに当院へ入院した患者のうち、VRCZを投与した123症例を対象として、中枢性症状 (幻覚・幻視) または視覚障害の発現の有無およびVRCZの血中トラフ値について後方視的にカルテ調査を行った。なお、15歳未満の入院患者については除外した。対象となっ

た123症例のうち、VRCZの投与中に中枢性症状 (幻覚・幻視) をきたした4例および視覚障害をきたした2例については、VRCZの投与前の臨床検査値 (Table 1)、VRCZの投与中の併用薬および視覚的事象の内容などの臨床的経過を精査した。

結果

[症例1]

左大腿骨頸部骨折 (人工骨頭挿入術) のために入院し、その後、骨関節炎および骨髄炎と診断された68歳の女性 (体重; 45kg)。既往歴は、糖尿病、子宮頸がん (全摘術の施行後) であった。前回の入院時に *Candida albicans* および *C. glabrata* の検出歴があったためイトラコナゾール (ITCZ) 内服液を服用していたが、嘔気が出現したため、上記検出菌に対する薬剤感受性 (*C. albicans*: VRCZ; Minimum inhibitory concentration (MIC) $\leq 0.125 \mu\text{g/mL}$, ITCZ; MIC $0.125 \mu\text{g/mL}$, ミカファンギン (MCFG); MIC $\leq 0.03 \mu\text{g/mL}$, *C. glabrata*: VRCZ; MIC $1 \mu\text{g/mL}$, ITCZ; MIC $1 \mu\text{g/mL}$, MCFG; MIC $\leq 0.03 \mu\text{g/mL}$) ならびに抗真菌薬の組織移行性を考慮してVRCZの経口投与が開始された。VRCZの投与量は初日1回6.7mg/kg (300mg) 1日2回、2日目以降1回4.4mg/kg (200mg) 1日2回であった。VRCZの投与の開始から4日目に幻覚症状 (何かを取ろうとティッシュで拭いていた) が認められたため、VRCZの投与は中止となり、MCFGの投与が開始され、幻覚は消失した。その後、 β -Dグルカン値は減少傾向を認め (2日目178pg/mL \rightarrow 64日目121pg/mL)、患者は退院し外来治療となった。VRCZは4日間投与されたが、その間に血中トラフ値は測定されていなかった。

[症例2]

右大腿軟部腫瘍術後に真菌性皮膚軟部組織感染症と診断された81歳の男性 (体重; 50kg)。既往歴は、糖尿病、高血圧、狭心症、白内障、緑内障

Table 1. 患者背景 (VRCZ投与開始前の臨床検査値)

症例	1	2	3	4	5	6
White blood cell ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.5	4.4	9.9	4.1	2.4	5.3
Red blood cell ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	2.92	3.54	2.90	3.54	3.03	4.22
Hemoglobin (g/dL)	10.2	11.0	9.0	8.2	9.9	12.4
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	249	139	274	176	100	37.1
Albumin (g/dL)	3.6	3.7	3.3	2.4	2.7	4.4
Total bilirubin (mg/dL)	0.60	-	0.77	0.32	0.96	0.5
Blood urea nitrogen (mg/dL)	10.8	14.9	27.8	18.9	14.7	6.5
Serum creatinine (mg/dL)	0.67	0.89	1.62	0.57	1.34	0.35
eGFR (mL/min/1.73m ²)	66	62	34	79	41	-
Na (mmol/L)	142	144	137	140	135	137
K (mmol/L)	3.3	4.9	5.3	3.8	3.8	4.5
Aspartate aminotransferase (IU/L)	31	26	39	15	91	38
Alanine aminotransferase (IU/L)	16	31	32	11	39	33
Alkaline phosphatase (IU/L)	332	188	548	203	234	309
CRP (mg/dL)	0.18	<0.01	1.62	2.30	3.88	0.04
β -D glucan	178	<5	305	78.6	<0.5	9.7
Aspergillus antigen	-	-	-	0.1	0.5	0.2

eGFR; estimated glomerular filtration rate, CRP ; C-reactive protein

であった。創部の膿から *Candida* spp. (菌種は確定せず) が検出され、経験的治療としてカスポファンギン (CPF) の投与が開始となった。しかし、*Candida guilliermondii* (VRCZ ; MIC 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ITCZ; MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MCFG ; MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と同定されたことおよび患者は内服投与が可能であったため、VRCZの投与が開始された。VRCZの投与量は初日1回6.0mg/kg (300mg) 1日2回, 2日目以降1回4.0mg/kg (200mg) 1日2回であった。VRCZの内服を開始した翌日に幻視の訴え (人影が通る) があり、VRCZの投与は中止され、ITCZ内服液の投与を開始したところ、

幻視症状は消失した。その後、膿培養が陰性であったため抗真菌薬の投与は終了となった。VRCZの血中トラフ値は測定されていたが、VRCZの投与を開始した当日の血中トラフ値を測定しており、0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。

[症例3]

急性閉塞性化膿性胆管炎にて経皮経肝胆管ドレナージを施行した67歳の男性 (体重; 46kg) で真菌血症と診断された。既往歴は、糖尿病、上部胆管癌であった。Central venous (CV) ポートを留置しており、40°C台の発熱が続いたため、過去に *C. albicans* (VRCZ ; MIC $\leq 0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$, ITCZ;

0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MCFG; MIC $\leq 0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$), *Trichosporon asahii* (VRCZ; MIC 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ITCZ; MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MCFG; MIC $> 16 \mu\text{g}/\text{mL}$) の検出歴があったため、VRCZ (注射) が投与された。VRCZの投与量は初日1回6.5 mg/kg (300 mg) 1日2回, 2日目以降1回4.3 mg/kg (200 mg) 1日2回であった。VRCZの投与を開始した翌日に軽度の幻覚症状 (目を開けていても夢のようなものが見える) が出現した。VRCZは継続されたが, 次第に幻覚症状は消失した。VRCZ投与の開始から4日目のVRCZの血中トラフ値は3.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

[症例4]

発熱および呼吸苦にて入院となり, 肺炎と診断された68歳の女性 (体重; 31.5 kg)。既往歴は, 多発性筋炎, リウマチであった。 β -Dグルカン値が陽性的ため, ITCZカプセルを内服したが, β -Dグルカン値が上昇傾向を認めたためアムホテリシンBリポソーム製剤 (L-AMB) を投与したが, 汎血球減少が認められたため, VRCZに変更された。VRCZの投与量は初日1回6.3 mg/kg (200 mg) 1日2回, 2日目以降1回3.2 mg/kg (100 mg) 1日2回であった。VRCZの投与開始から42日目に幻視の訴え (丸いほわーっとしたものが見える) が認められたため, ITCZ内服液の投与が開始となった。VRCZの投与を中止した後, 幻視症状は消失した。その後, 肺炎症状の改善が認められ, 抗真菌薬の投与は終了となった。幻視を訴えた当日 (VRCZの投与を開始した42日目) の血中トラフ値は1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

[症例5]

急性リンパ性白血病に対してイマチニブ投与中, 咳嗽出現・増悪により呼吸困難にて入院となり, 肺炎と診断された76歳の男性 (体重; 54.6 kg)。細菌性肺炎の治療をしていたが (セフェピム+アジスロマイシン), 入院時の採血でアスペルギルス抗原が陽性であったため (アスペルギ

ルス抗原; 0.5), VRCZが経口投与された。VRCZの投与量は初日1回5.5 mg/kg (300 mg) 1日2回, 2日目以降1回3.7 mg/kg (200 mg) 1日2回であった。VRCZの投与を開始した3日目に視覚障害の訴え (色視症) が認められたため, VRCZの投与量は減量された (1回2.7 mg/kg (150 mg) 1日2回)。VRCZの投与量を減量した後, 視覚障害は少しずつ改善した。その後, 肺炎症状の改善が認められ, 抗菌薬および抗真菌薬の投与は終了となった。色視症を訴えた当日 (VRCZの投与を開始した3日目) の血中トラフ値は7.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

[症例6]

気管支動脈塞栓術後, 大量の血痰が出現し, 救急外来に受診し, 肺アスペルギルス症と診断された15歳の女性 (体重; 38.2 kg)。既往歴として, 原発性免疫不全症候群, 気管支拡張症, 高IgE症候群であった。胸部CTにて左上葉空洞の壁の厚さが増し, 周囲のすりガラス, 粒状結節拡大の所見が認められていたため, MCFGの投与が開始となった。その後, 胸部レントゲンの所見が改善したため, VRCZの内服投与が開始となった。VRCZの投与量は初日から1回5.2 mg/kg (200 mg) 1日2回であった。VRCZの投与の開始から9日目に羞明が認められた。その後, VRCZの投与を開始した19日目まで羞明は続いていたが, VRCZは継続された。VRCZの投与開始から25日目の血中トラフ値は4.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったため, VRCZを1回2.6 mg/kg (100 mg) 1日2回へ減量した後, 羞明は消失した。

[VRCZの血中トラフ値]

VRCZの血中トラフ値をTable 2に示す。VRCZの投与中に中枢性症状 (幻覚・幻視) を訴えた症例の血中トラフ値 (症例3; 3.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 症例4; 1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は, 有害事象を訴えなかった症例の血中トラフ値 (3.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [0.09~13.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$]) と差は認められなかった。また, VRCZの投与中

Table 2. VRCZの血中トラフ値

有害事象の内容	症例 (例数)	トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)
有害事象なし	117	3.73 [0.09~13.27]
有害事象あり	4*	症例 3 ; 3.79
		症例 4 ; 1.28
視覚障害	2	症例 5 ; 7.49
		症例 6 ; 4.45

* ; 症例 1, 2 ; VRCZ のトラフ値の測定なし

に中枢性症状 (幻覚・幻視) を訴えた症例の血中トラフ値は指標域内 ($1\sim 2\mu\text{g/mL}$ 以上, $4\sim 5\mu\text{g/mL}$ 以下) を示していた。一方, VRCZの投与中に視覚障害を訴えた症例の血中トラフ値 (症例5; $7.49\mu\text{g/mL}$, 症例6; $4.45\mu\text{g/mL}$) は, 有害事象を訴えなかった症例の血中トラフ値 ($3.73\mu\text{g/mL}$ [0.09~13.27 $\mu\text{g/mL}$]) よりも高値を示していた (Table 2)。

考察

VRCZを投与する際には, 有効性と安全性を考慮する必要があり, VRCZによる視覚障害の発現頻度は23~53%と報告されている⁸⁾。本調査において, VRCZの投与中に中枢性症状 (幻覚・幻視) および視覚障害を発現した症例は全体の4.88% (6/123) であった。また, VRCZの投与中に中枢性症状 (幻覚・幻視) をきたした症例は4例 (3.25%), 視覚障害をきたした症例は2例 (1.63%) であり, その視覚障害の内訳は, 羞明1例 (0.81%), 色視症1例 (0.81%) であった。市販直後調査ではVRCZによる中枢性症状 (幻覚・幻視) および視覚障害の発現頻度はそれぞれ推定0.52%および推定1.30%と報告されているが, 今回の検討では

3.25% (4/123) および1.63% (2/123) と, 特に中枢性症状 (幻覚・幻視) の発現頻度に乖離が認められた。本調査は, 入院患者を対象としており, 薬剤師を含む医療従事者が服薬指導をはじめ, 患者の副作用をVRCZの投与開始から経時的にモニタリングをすることができ, 服薬開始の早期に認める一過性の視覚障害も早期の有害事象として認識することができたため, 本調査結果はVRCZによる視覚障害の発現頻度が市販後調査の結果よりも高くなった可能性が考えられる。

VRCZによる中枢性症状 (幻覚・幻視), 視覚障害は, VRCZの投与初期 (1~7日目) に多く認められ, その重症度は軽度から中等度であり, 一過性で, 特に治療を必要とせずに消失することもあれば, 投与を継続してから1カ月以内に改善することもあると報告されている⁹⁾。本症例においても, 6例中5例においてVRCZの投与開始から数日以内 (2~9日) に中枢性症状 (幻覚・幻視), 視覚障害が発現し, すべての症例においてVRCZの投与を中止または減量した直後に中枢性症状 (幻覚・幻視), 視覚障害は消失または減退した。一方で, 羞明を訴えた症例においては長期にわたって視覚障害が認められた。VRCZによる視覚障害は薬物血中濃度との関連性も否定できず¹⁰⁾, VRCZの血

中濃度が1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 上昇するごとに視覚障害の発症のオッズ比は7.4ずつ上昇すると報告されている¹¹⁾。しかしながら、本邦の臨床試験において血中濃度と有害事象の相関性は認められなかった⁶⁾。

また、VRCZは、組織移行性の優れた薬剤であり、特に、他の抗真菌薬と比べて、脳脊髄液および眼内への移行性が高く^{10,12)}、VRCZの血漿中濃度に対する脳脊髄液¹²⁾ および硝子体内濃度¹⁰⁾ の比率は0.46 [0.22~1.00] および0.36 [0.25~0.76] との報告がある。今回の調査では、中枢性症状(幻覚・幻視)および視覚障害に分けて、VRCZの血中トラフ値を比較したところ、VRCZの投与中に中枢性症状(幻覚・幻視)を訴えた症例の血中トラフ値(症例3; 3.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 症例4; 1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は、有害事象を訴えなかった症例の血中トラフ値(3.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [0.09~13.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$])と差は認められなかった(Table 2)。一方、VRCZの投与中に視覚障害を訴えた症例の血中トラフ値(症例5; 7.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 症例6; 4.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は、有害事象を訴えなかった症例の血中トラフ値(3.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [0.09~13.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$])よりも高値を示していた(Table 2)。したがって、VRCZによる中枢性症状(幻覚・幻視)、視覚障害は共に一過性であるが、特に、視覚障害においてはVRCZの濃度上昇がリスク因子として関与する可能性が考えられた。今後、症例数を増やして、VRCZの血中トラフ値と中枢性症状(幻覚・幻視)、視覚障害の関連性を検討する必要があると思われる。

VRCZの有害事象の発症機序はヒトにおいて十分に検討されていない。一般的にコホート研究や後方視的調査によって、VRCZの有害事象の発現には血中濃度と相関していると言われており¹¹⁾、特に網膜および脳脊髄液へのVRCZの高い移行性が関与していると報告されている¹²⁾。また、動物実験において、サルへVRCZを投与したときの網膜電図の変化を検討した結果、VRCZの投与量の増加とともに網膜電図の変化が有意に変化し、網膜にある双曲細胞

に選択的かつ可逆的に影響があった¹³⁾。したがって、VRCZによる視覚障害の発症機序として、VRCZの高濃度暴露により網膜にある双曲細胞の機能の変化が惹起されるため、VRCZによる視覚障害は、血中濃度が高いほどリスクが高く症状が長期にわたると考えられる。一方、脳脊髄液へのVRCZの経時的な濃度変化は血中濃度よりも低い値で同じ推移を示すが、VRCZによる脳脊髄の機能障害に関する詳細な検討は行われていない¹²⁾。しかしながら、幻覚に関与する因子としてドパミンがあり、ドパミンによる連続的な神経伝達により幻覚症状を呈すると考えられている¹⁴⁾。このドパミン神経伝達は一過性の高濃度のドパミンにのみ反応し、低濃度のドパミンには反応しない低感度と考えられている¹⁴⁾。したがって、VRCZによる中枢性症状の発症機序として、VRCZによるドパミンの過剰放出が関与している可能性が考えられ、現在までにVRCZ濃度とドパミン放出量に関する関係は明らかになっていないことから、VRCZによる幻覚・幻視は血中濃度の高さと相関せず症状が一過性であると考察できるが、その詳細は不明であり、今後の検討課題である。

以上より、本調査では、初めて、VRCZによる幻覚・幻視を視覚障害とは別の中枢性症状と分類して、VRCZ投与症例の後方視的調査を行った。その結果、VRCZの血中トラフ値が指標域内(1~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の濃度でも中枢性症状(幻覚・幻視)、視覚障害を認められたが、特に、視覚障害を発現した症例のVRCZのトラフ値は、視覚障害を発現しなかった症例のトラフ値より高い値を示した。そのため、VRCZによる視覚障害は血中濃度がリスク因子として関与する可能性が考えられた。そして、VRCZによる中枢性症状(幻覚・幻視)、視覚障害は一過性で、重症度としては軽症であるため、VRCZの投与を開始する患者には中枢性症状(幻覚・幻視)、視覚障害の情報提供およびモニタリングが必要であると思われる。また、一般的にVRCZの血中濃度の測定から結果報告までは1週

間前後かかることからVRCZの投与を開始した早期の患者では、その血中濃度の高低に関わらず、中枢性症状(幻覚・幻視)、視覚障害の出現について注意深く観察する必要がある。

利益相反

三嶋廣繁は富山化学工業株式会社の顧問として報酬を得ている。三嶋廣繁は、アステラス製薬株式会社、MSD株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ミヤリサン株式会社から講演料を得ている。三嶋廣繁は、MSD株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、富山化学工業株式会社、ファイザー株式会社、富士フィルムファーマ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社から奨学研究費を得ている。

文献

- 1) EPINEL-INGROFF, A.: *In vitro* activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J. Clin. Microbiol.* 36: 198~202, 1998
- 2) JOHNSON, L. B. & C. A. KAUFFMAN: Voriconazole: a new triazole antifungal. *Clin. Infect. Dis.* 36: 630~637, 2003
- 3) MAESAKI, S.; J. IWAKAWA, Y. HIGASHIYAMA, *et al.*: Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109496), against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J. Infect. Chemother.* 6: 101~103, 2000
- 4) PURKINS, L.; N. WOOD, P. GHARAMANI, *et al.*: Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 2546~2553, 2002
- 5) 日本化学療法学会抗真菌薬TDMガイドライン
作成委員会: 日本TDM学会TDMガイドライン作成委員会—抗真菌薬領域—, 抗真菌薬TDMガイドライン。日本化学療法学会雑誌60: 429~434, 2012
- 6) 二木芳人, 吉田 稔, 島田 馨, 他: 深在性真菌症に対する voriconazole の臨床試験—多施設共同—。日本化学療法学会雑誌53: 32~50, 2005
- 7) LAZARUS, H. M.; J. L. BLUMER, S. YANOVICH, *et al.*: Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection; a dose escalation study. *J. Clin. Pharmacol.* 64: 1997~2020, 2002
- 8) GHANNOUM, M. A. & D. M. KUHN: Voriconazole—better chances for patients with invasive mycoses. *Eur. J. Med. Res.* 7: 242~256, 2002
- 9) 井上和也: ポリコナゾール。化学療法の領域21: 1647~1654, 2005
- 10) HARIPRASAD, S. M.; W. F. MIELER, E. R. HOLZ, *et al.*: Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch. Ophthalmol.* 122: 42~47, 2004
- 11) TAN, K.; N. BRAYSHAW, K. TOMASZEWSKI, *et al.*: Investigation of the potential relationship between plasma voriconazole concentration and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J. Clin. Pharmacol.* 46: 235~243, 2006
- 12) LUTSAR, I.; S. ROFFEY & P. TROKE: Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 37: 728~732, 2003
- 13) KINOSHITA, J.; N. IWATA, M. OHBA, *et al.*: Mechanism of voriconazole-induced transient visual disturbance: reversible dysfunction of retinal ON-bipolar cells in monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51: 5058~5063, 2011
- 14) KAPUR, S.: How antipsychotics become anti-“psychotic”—from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 25: 402~406, 2004

〈CASE REPORT〉**Visual disturbance or central symptom like hallucination
in patients treated voriconazole: report of six cases**

HIDEO KATO^{1,2)}, MAO HAGIHARA^{1,2)}, YUKIHIRO HAMADA²⁾, YUSUKE KOIZUMI¹⁾,
NAOYA NISHIYAMA¹⁾, YUKA YAMAGISHI¹⁾, KATSUHIKO MATSUURA²⁾ and HIROSHIGE MIKAMO¹⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Hospital, Japan

²⁾ Department of Pharmacy,
Aichi Medical University Hospital, Japan

Visual disturbance or central symptom like hallucination is well known to be one of the common drug adverse events in response to voriconazole (VRCZ). We observed 123 patients treated VRCZ from April 2012 to January 2016. Two of these cases experienced visual disturbance and 4 of these cases experienced central symptom. Six patients appeared visual disturbance or central symptom within 1 week after administration of VRCZ (visual disturbance; 3 days [2–42 days], central symptom; 6 days [3–9 days]) and disappeared visual disturbance or central symptom at an early date after discontinuation of administration or decreasing dose of VRCZ. The trough concentration of VRCZ in patients who experienced central symptom was similar with that in patients who did not experience adverse events by VRCZ (case 3; 3.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$, case 4; 1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 3.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [0.09–13.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$]). On the other hand, the trough concentration of VRCZ in patients who experienced visual disturbance was higher than that in patients who did not experience adverse events by VRCZ (case 5; 7.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$, case 6; 4.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 3.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [0.09–13.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$]).

In conclusion, we thought that the risk factor of visual disturbance was the increasing concentration of VRCZ. Therefore, we should monitor the onset of visual disturbance or central symptom in patients treated with VRCZ, especially central symptom that the concentration is unconcerned.