

Ofloxacin の高齢者における基礎的・臨床的検討

— 1 日 1 回投与の有用性について —

鈴木 幹三・足立 暁・松浦 徹・山本 俊幸
名古屋市厚生院内科*

(平成 3 年 5 月 11 日受付・平成 3 年 8 月 21 日受理)

Ofloxacin (OFLX) の高齢者における 1 日 1 回投与方法に関する基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 高齢者 4 名における OFLX 200 mg 投与後の血清中濃度のピークは 1 時間後にみられ、平均 5.8 $\mu\text{g/ml}$ で、血中半減期は平均 10.3 時間であった。

2) 尿中濃度のピークは 2～4 時間で平均 282 $\mu\text{g/ml}$ 、投与後 24 時間までの尿中回収率は平均 52.1% であった。

3) 臨床的検討は 45 例 (腎盂腎炎 36 例、肺炎 5 例、胆道感染症、敗血症各 2 例) に OFLX を 100 mg または 200 mg 1 日 1 回投与し、著効 2 例、有効 34 例、やや有効 3 例、無効 6 例で、有効率は 80% であった。

4) 細菌学的効果では 42 株中 35 株 (83.3%) が菌消失し、*Escherichia coli*、*Citrobacter freundii*、*Proteus mirabilis* などに有効であった。

5) 副作用は発熱 1 例、臨床検査値異常は好中球減少、好酸球増多、肝機能異常などが 9 例 (20%) にみられたが、いずれも投与終了後に軽快した。

以上の成績より、高齢者の尿路感染症を主とした内科感染症に対し、OFLX 1 日 1 回療法は有効な投与方法と考えられた。

Key words: ofloxacin, 高齢者, 1 日 1 回療法

Ofloxacin (OFLX) は優れた抗菌力ならびに広い抗菌スペクトラムにより、各種感染症に対して広く用いられ、通常、成人に対しては、1 日 300～600 mg を 2～3 回に分割して経口投与されている¹⁾。高齢者における至適投与方法に関する検討はいまだなされておらず、今回 OFLX の高齢者における 1 日 1 回投与方法について、基礎的・臨床的検討を行った。

I. 対象および方法

1. 高齢者での体内動態

入院中の高齢者 4 名を対象とした (Table 1)。年齢は 74～85 歳 (平均 80 歳)、体重平均 34 kg、血清クレアチニンは平均 1.0 mg/dl であるが、クレアチニン・クリアランス (Ccr) は 3 名の平均 35.6 ml/min と中等度の腎機能低下がみられた。なお、4 名と

Table 1. Characteristics of elderly subjects

Case no.	Age	Sex	BW (kg)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Ccr. (ml/min)
1	83	F	27	24.0	1.2	ND
2	85	M	40	13.7	1.1	42.6
3	78	F	28	9.5	0.7	24.2
4	74	M	41	11.1	0.9	40.0
Mean	80		34	14.6	1.0	35.6

BW: body weight Ccr: creatinine clearance ND: not done

* 名古屋市名東区勢子坊 2-1501

Table 2-1. Clinical efficacy of ofloxacin

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Isolated organism	Daily dose (mg×time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
1	70	F	30	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) (-)	200×1	p.o.	5	good	-
2	70	F	31	Pyelonephritis	CVD	-	<i>S. aureus</i> (+++) (<i>S. aureus</i> (a few))	100×1	p.o.	5	good	-
3	71	F	32	Pyelonephritis	CVD	-	<i>S. aureus</i> (+++) (<i>P. aeruginosa</i> (+++)) (-)	100×1	p.o.	5	good	-
4	71	F	32	Pyelonephritis	CVD	-	<i>P. aeruginosa</i> (a few) GPR (+) (-)	100×1	p.o.	5	good	-
5	84	F	28	Pyelonephritis	CVD	+	<i>P. mirabilis</i> (+++) (<i>E. agglomerans</i> (a few) Enterococcus (+))	100×1	p.o.	4	good	neutropenia
6	84	F	29	Pyelonephritis	CVD Anemia	-	<i>M. morgani</i> (+++) Enterococcus (+)	100×1	p.o.	4	fair	-
7	84	F	29	Pyelonephritis	CVD Anemia	-	<i>M. morgani</i> (+++) (<i>M. morgani</i> (+))	100×1	p.o.	4	poor	-
8	102	F	35	Pyelonephritis	Dementia Renal function abnormality	-	<i>E. coli</i> (+++) (-)	200×1	p.o.	7	good	leukopenia
9	103	F	35.5	Pyelonephritis	Dementia	+	<i>P. aeruginosa</i> (+++) NT	200×1	p.o.	5	good	-

CVD: cerebral vascular disease, NT: not tested

Before treatment

After treatment

Table 2-2. Clinical efficacy of ofloxacin

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Isolated organism	Daily dose (mg × time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
10	95	F	27	Pyelonephritis	Fracture of femur	-	<i>C. freundii</i> (++++) (-)	100 × 1	p.o.	4	good	-
11	95	F	27.5	Pyelonephritis	Fracture of femur	-	<i>C. freundii</i> (++++) (-)	100 × 1	p.o.	4	good	-
12	71	F	25.5	Pyelonephritis	OPCA	+	<i>E. coli</i> (++++) <i>P. mirabilis</i> (++++) (-)	200 × 1	p.o.	7	good	-
13	72	F	26	Pyelonephritis	OPCA	+	<i>C. freundii</i> (++++) GPR (+)	200 × 1	p.o.	5	good	-
14	76	F	32	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (++++) <i>P. stuartii</i> (++++) (-)	100 × 1	p.o.	6	good	-
15	76	F	33	Pyelonephritis	CVD	-	<i>K. pneumoniae</i> (+) (-)	100 × 1	p.o.	6	good	GOT*
16	84	M	42	Pyelonephritis	Renal function abnormality Anemia	+	<i>M. morgani</i> (++++) <i>P. aeruginosa</i> (++++)	200 × 1	p.o.	5	good	-
17	84	M	45	Pyelonephritis	Renal function abnormality Anemia	+	<i>E. agglomerans</i> (++++) <i>C. freundii</i> (++++) <i>E. agglomerans</i> (++++)	200 × 1	p.o.	6	good	GOT † GPT † Al-P †
18	83	F	38	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (++++) (-)	200 × 1	p.o.	5	excellent	-

CVD: cerebral vascular disease, OPCA: olivoponto-cerebellar atrophy

* Before treatment
† After treatment

Table 2-3. Clinical efficacy of ofloxacin

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Isolated organism	Daily dose (mg × time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
19	88	F	32	Pyelonephritis	Dementia	-	<i>P. mirabilis</i> (+++) (-)	200×1	p.o.	4	good	-
20	70	F	34	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) NT	200×1	p.o.	3	poor	-
21	83	F	25	Pyelonephritis	CVD	+	<i>P. mirabilis</i> (+++) NT	200×1	p.o.	7	good	-
22	82	F	26	Pyelonephritis	CVD Anemia	-	<i>E. coli</i> (+++) Enterococcus (+++)	200×1	p.o.	4	poor	-
23	78	F	33.5	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) NT	200×1	p.o.	7	good	-
24	76	M	31.5	Pyelonephritis	CVD	-	<i>P. aeruginosa</i> (+) NT	200×1	p.o.	5	good	GOT ↑
25	83	F	26.5	Pyelonephritis	Chorea minor	+	<i>C. freundii</i> (+++) <i>C. albicans</i> (+)	200×1	p.o.	7	good	-
26	76	M	37.5	Pyelonephritis	CVD Aplastic anemia	+	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+++)	200×1	p.o.	5	poor	total bilirubin *
27	82	F	28	Pyelonephritis	CVD	-	<i>K. pneumoniae</i> (+++) (-)	200×1	p.o.	7	excellent	-

CVD: cerebral vascular disease, NT: not tested

Before treatment

After treatment

Isolated organism: _____

Table 2-4. Clinical efficacy of ofloxacin

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Isolated organism	Daily dose (mg × time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
28	83	F	31	Pyelonephritis	CVD Heart failure	-	<i>P. aeruginosa</i> (+++) <i>P. aeruginosa</i> (+)	100 × 1	p.o.	5	good	eosinophilia
29	72	F	37	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) NT	100 × 1	p.o.	5	good	-
30	77	F	34	Pyelonephritis	Renal stone CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) (-)	200 × 1	p.o.	5	good	drug fever
31	79	F	32.4	Pyelonephritis	Arteriosclerosis	-	<i>E. coli</i> (+++) <i>E. coli</i> (a few)	100 × 1	p.o.	4	good	neutropenia
32	79	F	27	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) (-)	100 × 1	p.o.	5	good	-
33	83	F	35	Pyelonephritis	CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) <i>P. mirabilis</i> (+) (-)	100 × 1	p.o.	4	good	-
34	75	F	33	Pyelonephritis	Abdominal aneurysm	+	<i>E. coli</i> (+++) (-)	200 × 1	p.o.	8	fair	eosinophilia
35	86	F	64	Pyelonephritis	CVD	-	Enterococcus (+++) (-)	200 × 1	p.o.	4	good	-
36	89	F	28	Pyelonephritis	Heart failure Anemia	-	<i>E. coli</i> (+++) (-)	100 × 1	p.o.	4	good	-

CVD: cerebral vascular disease, NT: not tested

Isolated organism: $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$

Table 2-5. Clinical efficacy of ofloxacin

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Isolated organism	Daily dose (mg × time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side-effects
37	87	F	36	Pneumonia	Bronchiectasis Heart failure		<i>K. pneumoniae</i> * (++++) NT	200 × 1	p.o.	9	fair	-
38	74	F	46	Pneumonia	Arteriosclerosis		<i>P. aeruginosa</i> (a few) <i>P. aeruginosa</i> (a few)	200 × 1	p.o.	7	poor	-
39	90	F	27.5	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis CVD		(-)* NT	200 × 1	p.o.	7	good	-
40	84	M	47.5	Pneumonia	Heart failure Dehydration		(-)* <i>C. albicans</i> (a few)	200 × 1	p.o.	7	good	-
41	78	M	26	Pneumonia	CVD		<i>M. catarrhalis</i> * (++) <i>P. aeruginosa</i> (++++)	200 × 1	p.o.	7	good	-
42	79	M	43	Biliary tract infection	Gall stone		NT	200 × 1	p.o.	5	good	-
43	80	M	43	Biliary tract infection	Gall stone		NT	200 × 1	p.o.	4	poor	-
44	81	F	27.5	Sepsis	Urinary tract infection CVD	-	<i>E. coli</i> (+++) (-)	200 × 1	p.o.	7	good	-
45	81	F	29	Sepsis ^{a)}	Urinary tract infection ^{b)} CVD	-	<i>E. coli</i> * (++++) <i>E. coli</i> ^{b)} (++++) (-)	200 × 1	p.o.	7	good	-

CVD: cerebral vascular disease, NT: not tested

*detected by transtracheal aspiration

Before treatment

Isolated organism: After treatment

も寝たきり状態であった。

OFLX の投与は、朝食後 60 分に 200 mg を経口投与した。採血は、本剤投与後 1, 2, 3, 4, 6, 10, 24 時間に行い、血清を分離した。尿中排泄は、0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12, 12～24 時間まで、それぞれの全尿を回収して尿量を測定後、その一部を測定に供し、尿中濃度、尿中回収率を求めた。血清および尿中濃度は、三菱油化ビーシーエルにおいて HPLC 法により測定された。

Pharmacokinetic parameter は血中濃度の測定値を one compartment open model にあてはめ算出した。

2. 臨床的検討

1) 対象患者

対象患者は、1986 年 9 月から 1987 年 11 月までに当科に入院した、あるいは入院中の 70 歳から 103 歳まで (平均 81.1 歳) の 33 名 45 例、男 8 例、女 37 例である (Table 2)。体重は 25 kg から 64 kg まで、平均 39.6 kg であった。疾患の内訳は、腎盂腎炎 36 例、肺炎 5 例、胆道感染症、敗血症各 2 例である。重症度は軽症 13 例、中等症 29 例、重症 3 例であった。基礎疾患または合併症は全例に認められ、脳血管障害後遺症が最も多く、40 例 (89%) が寝たきりであり、腎盂腎炎患者 36 例中 10 例 (28%) が留置カテーテル使用例であった。

2) 投与量・投与方法

投与方法は、腎盂腎炎 36 例中 16 例 (44%) が OFLX 100 mg 1 日 1 回、腎盂腎炎 20 例 (56%)、肺炎、胆道感染症、敗血症に対しては 200 mg 1 日 1 回経口投与した。投与日数は 3～9 日間 (平均 5.4 日間)、総投与量は 400～1,800 mg (平均 920 mg) であった。本剤投与中は他の抗菌剤の併用はしなかった。

3) 効果判定基準

臨床効果の判定は、下記の判定基準に従った。

苦効: 薬剤投与 3 日以内に明らかに解熱し、1 週間以内に CRP を含めた炎症所見が消失したものを。

有効: 1 週間以内に解熱し、CRP を含めた炎症所見が改善したものを。

やや有効: 解熱傾向は認められるが、1 週間後も完全に 37℃ 以下にならず、CRP を含めた炎症所見の改善が少ないものを。

無効: 解熱傾向はなく、薬剤投与を継続しても発熱、その他の所見になんらの改善が得られなかったものを。

細菌学的効果は、分離菌の動向により菌消失、減少、菌交代、不変、不明と判定した。

4) 副作用

副作用に関しては、発熱、発疹などの臨床症状、血液像、血小板数、肝、腎機能などを、OFLX 投与の前後で観察した。

II. 成績

1. 高齢者での体内動態

OFLX 200 mg を経口投与したときの血清中濃度とその推移を Table 3, Fig. 1 に示す。症例 1 と 2 は高い濃度で推移し、一方、症例 3 と 4 は前者に比し低い濃度で推移し、24 時間後は測定限界以下となった。4 名の平均値でみると、投与後 1 時間で 5.85 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し、10 時間後 2.63 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 1.18 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減期 ($T_{1/2}$) および血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、高濃度で推移した 2 例と低濃度で推移した 2 例の間に大きな差異が認められたが、平均では $T_{1/2}$ 10.3 時間、AUC 89.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった (Table 4)。

尿中濃度の推移は症例 1, 3, 4 では投与後 2～4 時間にピークがみられ、以後漸減したが、症例 2 はこれらに比し低濃度で推移し、ピークはみられなかった (Table 5)。尿中濃度を平均値でみると、ピークは 2～4 時間で 282 $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減し、12～24 時間で

Table 3. Serum concentration of ofloxacin after p.o. administration of 200 mg to elderly subjects

Case no.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
	1	2	3	4	6	10	24 h
1	7.87	7.03	6.38	5.07	5.05	4.26	2.77
2	6.97	6.51	5.05	4.79	3.86	3.21	1.96
3	3.88	3.94	3.46	3.55	2.22	1.58	ND
4	4.66	4.32	2.98	2.55	2.16	1.48	ND
Mean	5.85	5.45	4.47	3.99	3.32	2.63	1.18

ND: not detected

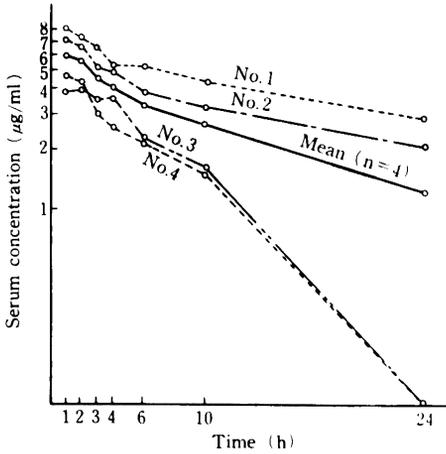


Fig. 1. Serum concentration of ofloxacin after p. o. administration of 200 mg to elderly subjects.

も $64.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、投与後 24 時間までの尿中回収率は平均 52.1% であった (Fig. 2)。

2. 臨床的検討

1) 尿路感染症

全例が発熱を伴い、膀胱症状は認められず、また尿所見、検査成績をも勘案し、腎盂腎炎と診断した。臨床成績は 36 例中著効 2 例、有効 28 例、やや有効 2

Table 4. Pharmacokinetic parameters of ofloxacin after p.o. administration of 200 mg to elderly subjects

Case	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1	7.87	1.0	16.7	168.3
2	6.97	1.0	13.3	117.5
3	3.94	2.0	5.8	37.5
4	4.66	1.0	5.4	35.6
Mean	5.86	1.3	10.3	89.7

Table 5. Urinary excretion of ofloxacin after p.o. administration of 200 mg to elderly subjects

Case	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative recovery rate (%)
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24 h	
1	232	294	282	183	174	82.3	43.5
2	59.4	85.2	56.8	96.6	95.0	82.9	53.9
3	185	332	190	135	150	45.9	45.1
4	226	417	269	193	63.3	48.2	65.7
Mean	176	282	199	152	121	64.8	52.1

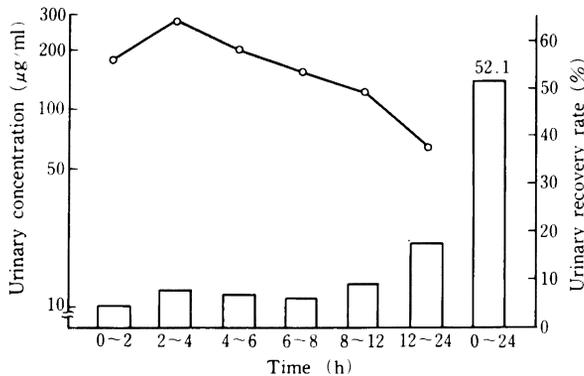


Fig. 2. Urinary concentration and cumulative urinary recovery of ofloxacin in elderly subjects ($n=4$), 200 mg p. o.

例、無効4例で、有効率83.3%であった (Table 2)。

留置カテーテル使用の有無別の有効率は、使用例10例では80%、未使用例26例では84.6%であった。

投与量別では、100 mg 1日1回投与例16例では87.5%、200 mg 1日1回投与例20例では80%の有効率であった。

細菌学的効果では菌消失18例、一部消失1例、減少4例、菌交代6例、不変1例、不明6例であり、*Escherichia coli*、*Citrobacter freundii*、*Proteus mirabilis*、*Klebsiella pneumoniae*などに有効であった。

無効の4例について、84歳、女性例(症例7)は *Morganella morganii* が検出され OFLX 100 mg 1日1回4日間投与し菌は減少したが、解熱が不十分で無効と判定した。70歳、女性例(症例20)は *E. coli* による腎盂腎炎と診断し、本剤200 mg 3日間投与したが改善せず、ceftriaxone に変更1g 隔日2回投与で軽快した。82歳、女性例(症例22)は *E. coli* に対し本剤200 mg 4日間投与したが、Enterococcus に菌交代し解熱が速やかでなく無効と考えた。76歳、男性例(症例26)では本剤200 mg 5日間使用したが、*Pseudomonas aeruginosa* は消失せず、minocycline さらに ceftizoxime に変更し軽快した。

2) 肺炎

肺炎5例中有効3例、やや有効1例、無効1例であ

った (Table 2)。

細菌学的効果では菌交代、不変各1例、不明3例であった。

無効の1例は74歳、女性(症例38)で、胸部X線上右肺に粒状影を認め、喀痰より *P. aeruginosa* が少数検出され OFLX 200 mg 1日1回7日間投与したが、陰影の改善はみられず無効と判定、cefotiam に変更し軽快した。

3) 胆道感染症

2例中1例は有効、他の1例は無効であった (Table 2)。

無効例は80歳、男性(症例43)で、胆石に伴う胆道感染症に対し OFLX 200 mg 1日1回4日間投与し、解熱傾向がみられ肝機能も改善したが、CRP は不変で無効と考えた。

4) 敗血症

2例とも高熱に対し OFLX 投与後血液培養の結果が *E. coli* と判明し、尿路感染症に合併した敗血症と診断した (Table 2)。本剤200 mg 1日1回7日間の投与で菌消失、症状軽快し有効と判定した。

症例を示す (Fig. 3)。81歳、女性(症例45)、基礎疾患に脳血管障害後遺症があり入院中であったところ、1986年12月1日より発熱、悪寒、戦慄が出現、尿混濁を認め、腎盂腎炎として本剤を開始した。同日の血液および尿培養から *E. coli* が検出されたが治療により速やかに解熱、4日目にはいずれも菌消失し

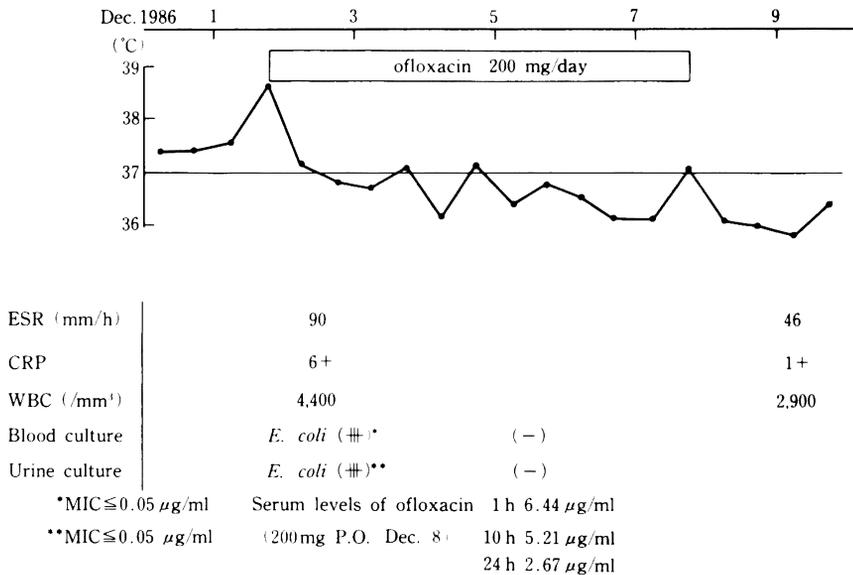


Fig. 3. Case no. 45, 81 y.o. female, sepsis with urinary tract infection.

Table 6. Overall clinical efficacy of single daily dose of ofloxacin

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Overall efficacy rate (%)
Pyelonephritis	36	2	28	2	4	30/36 (83.3)
Pneumonia	5		3	1	1	3/5
Biliary tract infection	2		1		1	1/2
Sepsis	2		2			2/2
Total	45	2	34	3	6	36/45 (80.0)

Table 7. Bacteriological response classified by organism isolated before treatment

Isolate	No. of strains	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Elimination rate (%)
<i>S. aureus</i>	2	1	1				1/2
Enterococcus	1	1					1/1
GPR	1	1					1/1
<i>E. coli</i>	18	13	1	1		3	14/15 (93.3)
<i>C. freundii</i>	5	3		2			5/5
<i>K. pneumoniae</i>	3	2				1	2/2
<i>E. agglomerans</i>	2			1	1		1/2
<i>P. mirabilis</i>	5	3		1		1	4/4
<i>M. morgani</i>	3		1	2			2/3
<i>P. aeruginosa</i>	7	2	1		2	2	2/5
<i>P. stuartii</i>	1	1					1/1
<i>M. catarrhalis</i>	1			1			1/1
Total	49	27	4	8	3	7	35/42 (83.3)

た。血液と尿から分離された *E. coli* に対する本剤の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また、本剤投与 7 日目に血中濃度を測定したところ、1 時間後 6.44 $\mu\text{g/ml}$ 、10 時間後 5.21 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後 2.67 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

以上、高齢者感染症 45 例における OFLX 1 日 1 回投与法における治療成績は、著効 2 例、有効 34 例、やや有効 3 例、無効 6 例で、有効率 80% であった (Table 6)。

5) 細菌学効果

全体では、菌消失 20 例、一部消失 1 例、減少 4 例、菌交代 7 例、不変 2 例、不明 11 例であった。

検出された 49 株中菌消失 27 株、減少 4 株、菌交代 8 株、不変 3 株、不明 7 株であり、菌消失率は 83.3% であった (Table 7)。菌種別では、*E. coli*、*C. freundii*、*P. mirabilis* などの消失率は高く、一方、

Table 8. Abnormal laboratory findings

Item	No. of cases
Leukopenia	1
Eosinophilia	2
Neutropenia	2
Elevated GOT	2
Elevated GOT, GPT, Al-P	1
Elevated total bilirubin	1
Total	9

不変の 3 株は *P. aeruginosa* 2 株、*Enterobacter agglomerans* 1 株であった。

本剤投与後の出現菌は *Enterococcus* 3 株、*P. aeruginosa*、*Candida albicans* 各 2 株、グラム陽性桿菌が 1 株であった。

6) 副作用

副作用は発熱1例、本剤によると考えられる臨床検査値異常 (Table 8) は白血球減少1例、好酸球増多、好中球減少、GOT上昇各2例、GOT・GPT・AlP上昇、総ビリルビン上昇が各1例にみられたが、いずれも本剤の投与中止により改善した。以上、検査値異常が45例中9例(20%)とやや高率にみられたが、その程度は軽度のものであった。

III. 考 察

寝たきりの高齢者4名においてOFLX 200 mg 経口投与時の体内動態を検討したところ、血中濃度については80歳代の2名が高濃度で、70歳代の2名が前者に比し低濃度で推移し年齢による差異がみられたが、血中濃度およびその推移と単位体重当りの投与量あるいはCcrとの間に一定の関係は得られなかった。老年者の薬物吸収には、胃腸管機能の加齢による変化、すなわち、胃排出時間の延長、胃酸酸度の低下、胃腸管における吸収面積の減少、小腸血流量の低下など多くの要因が関与するものと考えられる²⁾。したがって、老年者における経口剤の血中濃度推移には個人差がみられるのが一般的と思われる^{3,4)}。

OFLXの高齢者での体内動態を健康成人におけるOFLX 200 mg 経口投与時の成績⁹⁾ (C_{max} 2.12 μ g/ml, T_{max} 2.61 h, $T_{1/2}$ 3.13 h, AUC 15.2 μ g·h/ml)と比較すると、高齢者で C_{max} は高値を示し、 T_{max} は約半分短く、 $T_{1/2}$ は延長し、AUCは著増した。すなわち、高齢者は成人よりもOFLXの吸収が早く、排泄が遅れた。この排泄の遅延は、腎排泄型の抗菌剤に共通の現象であり、主に高齢者の有する潜在性腎機能低下によるものと考えられる⁴⁾。つぎに、高齢者が低体重であったことを考慮してもその C_{max} は高値であり、高齢者におけるOFLXの吸収性は成人のそれより良好と思われる。高齢者における尿中回収率は平均52.1%と成人に比し低率であったが、尿中濃度は高値を示し、12~24時間後でも64.8 μ g/mlの値を示した。

以上の成績より、OFLXの1日1回100 mgまたは200 mg投与で高齢者の各種感染症に対し治療効果が期待できる血中および尿中濃度が得られるものと考えた。

今回対象とした高齢者45例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised hostと考えられる。疾患の内訳では腎盂腎炎が36例と大部分を占め、そのうち10例は留置カテーテル使用であり、また今回は詳細に検討しえなかったが、患者背景より尿路結

石、前立腺肥大症、神経因性膀胱、膀胱尿管逆流などが関与した症例も存在したと推定され、かなりの症例が複雑性腎盂腎炎であった可能性は否定できない。重症度は中等症が大部分を占めたが、このような背景において、OFLXを100 mgまたは200 mg 1日1回投与し、全体で有効率80%の成績が得られ、本剤の優れた経口吸収性と組織移行性および強力な抗菌活性⁹⁾を反映したものと考えられる。また、尿路感染症に合併した*E. coli*による敗血症2例にも奏効し、本剤の高齢者における高い血中濃度とその持続が裏付けられた。肺炎例に対しても有効性が認められたが、症例を追加して検討する必要がある。

細菌学的には全体で49株が検出され、そのうち43株が腎盂腎炎によるものであり、菌の推移、臨床経過などよりそのほとんどが起炎菌と考えられた。一方、肺炎では5例中4例に経皮的気管内吸引法(TTA)を施行し、2例で*K. pneumoniae*あるいは*Moraxella catarrhalis*が検出され、これらが起炎菌であった可能性は高いと考える。以上の背景においてOFLXの細菌学的効果をみると、グラム陽性、陰性の各種細菌に対し優れた除菌効果が得られたが、*P. aeruginosa*に関しては5株中2株が不変であった。ほぼ同時期の本邦におけるOFLX耐性菌の現況⁷⁾をみると、*Staphylococcus aureus*は11%、*P. aeruginosa*は44%と2菌種において耐性菌の増加傾向が認められており、近年各科領域において新キノロン系抗菌薬の使用頻度が急増していることから、さらにこうした耐性化が進行する可能性があり、今後その動向に注意して行かなければならない。

抗菌剤の投与量と投与間隔については、Eagleの理論を基本として考えられてきた⁹⁾が、近年sub MIC, PAE (postantibiotic effect)などの機序が明らかとなり⁹⁾、これらの要素も抗菌剤の投与方法において考慮する必要がある。すなわち、「最小投与量・最大投与間隔で最大効果をあげる」治療法が、副作用の軽減や経済性の点からも理想と考えられる¹⁰⁾。谷本らは抗菌薬療法の純理に基づき、新キノロン剤(OFLXまたはnorfloxacin) 300 mg once a day療法をびまん性汎細気管支炎9例に施行し、8例に明らかな臨床的改善を認め、その有用性を証明した¹¹⁾。新キノロン剤の消化管吸収性は化合物によって大きく異なることが知られている¹²⁾。高齢者における新キノロン剤の吸収性について、OFLXでは優れた経口吸収性が認められ、この他lomefloxacin¹³⁾、sparfloxacin¹⁴⁾などにおいても比較的良好な吸収性が示されているが、tosufloxacinでは特に食後投与で吸収が悪かった¹⁵⁾と報

告されている。今回、高齢者における OFLX の体内動態にしたがい、本剤 100 mg または 200 mg 1 日 1 回療法を行ったところ、高い有効率が得られ、懸念した中枢神経系への影響はみられず副作用も少なく、経済性の観点からも優れた投与方法と考えられた。

今後本研究がひとつの曙光となり、高齢者感染症における 1 日 1 回療法が結実すれば僥倖である。

本論文の要旨は第 35 回日本化学療法学会 (1987 年, 盛岡) および第 15 回国際化学療法学会 (1987 年, イスタンブール) において発表した。

文 献

- 1) 勝 正孝, 斉藤 篤: Ofloxacin. Jap. J. Antibiotics 39: 889 ~ 904, 1986
- 2) 長谷川和夫, 青葉安里: 老年者における薬物療法総論, 臨床老年医学大系 No. 19, 臨床薬理, p. 25, 情報開発研究所, 東京, 1984
- 3) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefaclor の基礎的臨床的研究. Chemotherapy 27 (S-7): 259 ~ 263, 1979
- 4) 鈴木幹三, 足立 暁, 松浦 徹, 山本俊幸: 抗生物質. クリニカ 18: 145 ~ 149, 1991
- 5) 斉藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: ピリドンカルボン酸系新合成抗菌剤 DL-8280 の研究. Chemotherapy 32 (S-1): 150 ~ 162, 1984
- 6) 一原規方, 立澤晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280 の第一相臨床試験. Chemotherapy 32 (S-1): 118 ~ 149, 1984
- 7) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島瑛智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における ofloxacin 耐性菌の現況. Chemotherapy 38: 1 ~ 8, 1990
- 8) 島田 馨: 抗生物質の投与量, 投与間隔. 臨床医 7: 15 ~ 17, 1981
- 9) 清水喜八郎, 渡辺忠洋: マクロライド系抗生物質の PAE. Current Concepts in Infectious Diseases 9 (3): 16 ~ 17, 1990
- 10) 山本俊幸: 「抗菌剤」の適切な使い方. 現代医学 38 (3): 569 ~ 570, 1991
- 11) 谷本普一, 佐野光一: 慢性気道感染症における once a day 療法の検討. 化学療法の領域 5: 1032 ~ 1037, 1989
- 12) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 長沼英夫: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討 (1) — 健康人における体内動態と抗菌力の比較 —. Chemotherapy 38: 533 ~ 539, 1990
- 13) 鈴木幹三, 山本和英, 足立 暁, 山本俊幸: NY-198 の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 36 (S-2): 639 ~ 646, 1988
- 14) 松浦 徹, 足立 暁, 鈴木幹三, 山本俊幸: Sparfloxacin の高齢者における基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 39 (S-4): 286 ~ 291, 1991
- 15) 稲松孝思, 深山牧子, 加藤明彦, 大浦正晴: 高齢者における T-3262 (新ピリドン・カルボン酸系抗菌剤) の体内動態. Chemotherapy 36 (S-2): 181 ~ 186, 1988

OFLOXACIN IN GERIATRIC PATIENTS: EFFICACY OF A SINGLE DAILY DOSE

Kanzo Suzuki, Satoru Adachi, Toru Matsuura
and Toshiyuki Yamamoto

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin
Geriatric Hospital, Nagoya, Japan

We investigated the effect of a single daily dose of ofloxacin in the treatment of geriatric patients with infections. The results were as follows:

- 1) Four elderly patients were given 200 mg of ofloxacin. A peak serum concentration of 5.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean) was obtained at 1 h after administration. The $T_{1/2}$ was 10.3 h.
- 2) A peak urine concentration of 282 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean) was obtained 2–4 h after administration. The cumulative recovery was 52.1 % at 24 h after administration.
- 3) Ofloxacin was given to 45 patients (36 with pyelonephritis, 5 with pneumonia and 2 each with biliary tract infection and sepsis) at 100 mg or 200 mg once a day. Of the 45, results were excellent in 2, good in 34, fair in 3 and poor in 6 cases. The clinical efficacy rate was 80 %.
- 4) As to bacteriological response, 35 of 42 strains (83.3 %) were eliminated. Especially against *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* and *Proteus mirabilis*, an excellent result was obtained.
- 5) Pyrexia was observed as an adverse reaction in one case. Abnormal laboratory findings were neutropenia, eosinophilia and abnormal hepatic function in 9 cases (20 %) and all improved after medication.

From these results, we conclude that a single daily dose of ofloxacin is a useful option in the treatment of elderly patients with infections, especially those of the urinary tract.