

【原著・基礎】

Pseudomonas aeruginosa に対する cefpirome, meropenem および
imipenem の抗菌効果の比較

—血中濃度動態における抗菌効果について—

長谷川裕美¹⁾・乙黒 一彦²⁾・清水喜八郎²⁾

¹⁾東京女子医科大学第二病院小児科*

²⁾北里研究所

(平成9年2月14日受付・平成9年4月2日受理)

Pseudomonas aeruginosa に対する cephem 系薬 (cefpirome [CPR]) と carbapenem 系薬 (meropenem [MEPM], imipenem [IPM]) の抗菌効果を殺菌作用, postantibiotic effect (PAE), および, 薬剤前処理の有無による sub-MIC での抗菌効果より比較検討し, 血中濃度動態での薬剤作用時の抗菌効果との関連性について検討した。

(1) *P. aeruginosa* 臨床分離 20 株に対する MIC は, MEPM, IPM, CPR の順に優れた感受性を示した。

(2) 臨床分離 20 株, ATCC 27853, PAO-1 に対する 3 薬剤の 2MIC 作用の短時間殺菌作用は, IPM>MEPM>CPR の順に強力であった。また, PAE は, CPR では認めなかったが, MEPM, IPM で全株に認められ, IPM でより長い傾向を示した。

(3) 3 薬剤の sub-MIC 効果を同薬剤前処理の有無により比較すると, CPR では両者に差を認めなかったが, MEPM, IPM では前処理をすることにより, 殺菌作用, 増殖抑制作用 (postantibiotic sub-MIC effect [PA SME]) の増強が認められ, この傾向は IPM で著明であった。

(4) 血中濃度動態で薬剤を単回投与した場合, CPR では, time above-MIC を過ぎ 2 ~ 4 時間後には再増殖を開始したが, MEPM, IPM では, その後も殺菌作用, 増殖抑制作用を認めた。

以上より, *P. aeruginosa* に対する殺菌効果は, 同じ β -lactam 系薬でも cephem 系薬と carbapenem 系薬では殺菌効果, PAE および PA SME の有無の点で異なり, これらは実際の治療における投与量, 投与間隔を決定するうえで重要な因子となることが示唆された。

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, β -lactam, postantibiotic effect, postantibiotic sub-MIC effect, *in vitro* auto-simulation system

Pseudomonas aeruginosa 感染症に対する第一選択薬として現在も β -lactam 系薬が広く使用され, 本菌に対して優れた感受性を示す carbapenem 系薬や, cephem 系薬の開発も数多くみられる。ところで, β -lactam 系薬の適切な投与方法を考える場合, time above MIC が重要であることが以前より提唱されているが, 最近, 特に抗菌薬の投与間隔を考える指標として Craig らにより体型付けられた postantibiotic effect (PAE) が重要であることが, 指摘されており, β -lactam 系薬もその例外ではない¹⁾²⁾。しかし, 実際投与された抗菌薬は, above-MIC レベルから突然消失するわけではなく, ある期間 sub-MIC を推移するため, PAE 期に誘導された菌に対する sub-MIC での抗菌効果が, PAE と同様またはそれ以上に重要な意義をもつことが予想され, postantibiotic sub-MIC effect (PA SME) として最近注目されるようになった³⁾⁴⁾。そこで, 我々は, *P. aeruginosa* 感

染症に対する β -lactam 系薬の適切な投与方法を考えるうえでの time above-MIC の重要性を再認識すること, PAE や PA SME の意義を確認することを目的に, 殺菌作用, PAE, 薬剤前処理の有無による sub-MIC での抗菌効果を cephem 系薬と carbapenem 系薬で比較検討し, さらに, 血中濃度動態での薬剤作用時の抗菌効果との関連性について検討した。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

Cefpirome (CPR, 塩野義製薬株式会社), meropenem (MEPM, 住友製薬株式会社) および imipenem (IPM, 万有製薬株式会社) の力価の明らかな原末を用いた。

2. 使用培地

寒天平板希釈法による感受性測定には感性ディスク

用培地-N (ニッスイ) を、細菌の前培養、生菌数測定実験には感受性測定用ピジョン (ニッスイ) に Ca^{2+} 50 mg/l, Mg^{2+} 25 mg/l を添加した cation-adjusted sensitive test broth (CASTB) を、生菌数測定には普通寒天培地 (ニッスイ) を用いた。

3. 使用菌株

P. aeruginosa ATCC 27853, PAO-1, および臨床分離 20 株を用いた。菌株は、10% スキムミルク (Difco) にて凍結保存 (-80 °C) し、使用 2 日前に普通寒天培地に分離培養し用いた。

4. 薬剤感受性測定

使用菌株に対する CPR, MEPM, IPM の最小発育阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会標準法に準拠し⁹⁾、寒天平板希釈法にて測定した。

5. 生菌数測定実験開始前の菌数の調整

上記液体培地にて一夜前培養した菌液を新鮮液体培地に適量加え、37 °C の温浴槽内で 2 ~ 3 時間振盪培養することにより、実験開始時の菌液が $1 \sim 2 \times 10^6$ cfu/ml の対数増殖期となるよう調整した。

6. 一定濃度薬剤作用時の抗菌効果

(1) 殺菌作用

5. のごとく調整した菌液に、同培地にて溶解した薬剤を所要濃度となるよう添加した後、37 °C にて振盪培養し、経時的に生菌数を測定した。なお、生菌数測定は寒天塗末培養法にて行った。

(2) Postantibiotic effect (PAE)

使用菌株に対し、(1) と同様の方法で薬剤を作用させた後、0.22 μm membrane filter (Millipore, SLGS 0250 S 型) を用いて集菌し、上記液体培地にて 3 回洗浄することにより薬剤を除去し、新鮮液体培地に接種した後、生菌数を経時的に測定し、下記の式より PAE を求めた。

$$\text{PAE (h)} = \text{T} - \text{C}$$

T: 薬剤除去直後の生菌数より $1 \log_{10}$ cfu/ml 増殖するのに要した時間 (h)

C: 薬剤無作用の細菌が $1 \log_{10}$ cfu/ml 増殖するのに要した時間 (h)

なお、生菌数測定は (1) と同様の方法にて行った。

(3) 薬剤前処理後の菌に対する sub-MIC の抗菌効果

使用菌株に対し、(2) と同様の方法で薬剤を作用後除去した菌液に、同薬剤を sub-MIC の種々の濃度で作用し、経時的に生菌数を測定することによって求めた薬剤前処理後の菌に対する sub-MIC の抗菌効果を薬剤前処理を行わない菌に対する抗菌効果と比較した。なお、sub-MIC での抗菌効果は、Fig. 1 に示すごとく、殺菌効果および増殖抑制効果の 2 指標より検討した。殺菌効果は最大殺菌数にて、また、増殖抑制効果は下記の式より postantibiotic sub-MIC effect (PA SME)

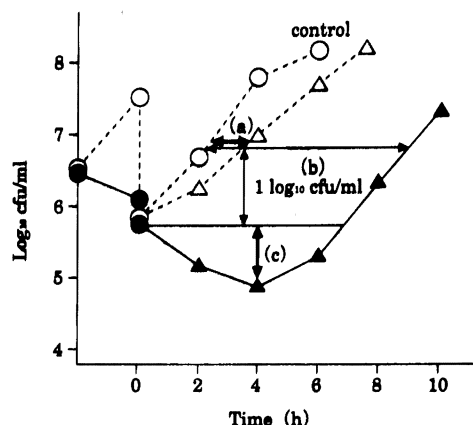


Fig. 1. Indices of antimicrobial activity of sub-MIC exposure.

⋯: pre-exposure (-), -: pre-exposure (+)

(a): sub-MIC effect (SME), (b): postantibiotic sub-MIC effect (PA SME), (c): bactericidal activity (Max. Kill down)

を求め、sub-MIC effect (SME) または PAE と比較した。

$$\text{SME (h)} = \text{M} - \text{C}$$

$$\text{PA SME (h)} = \text{S} - \text{C}$$

M: 薬剤前処理 (-) の細菌に sub-MIC の薬剤を作用させた時の生菌数が $1 \log_{10}$ cfu/ml 増殖するのに要した時間 (h)

S: 薬剤前処理 (+) の細菌に sub-MIC の薬剤を作用させた時の生菌数が $1 \log_{10}$ cfu/ml 増殖するのに要した時間 (h)

C: 薬剤無作用の細菌が $1 \log_{10}$ cfu/ml 増殖するのに要した時間 (h)

また、生菌数測定は (1) と同様の方法にて行った。

(4) ヒト血中濃度動態における抗菌効果

In vitro auto-simulation system 内でヒト血中濃度動態にて薬剤を作用させ、経時的に生菌数を測定することにより抗菌効果を検討した。なお、抗菌効果の判定は、Fig. 2 に示すごとく、A. max. kill. down (最大生菌数減少), B. recovery time (薬剤作用開始時の生菌数にもどる時間, 回復時間), C. suppression area (薬剤作用開始時の生菌数以下に抑制されていた部分の面積, 抑制面積) の、3 項目を指標とした。なお、本実験に用いた薬剤のヒト血中濃度 simulation curve は、Table 1 に示すパラメータより求めた¹⁰⁻¹²⁾。また、生菌数測定は (1) と同様の方法にて行った。

(5) 統計処理

(1) (2) および (4) における統計処理には、t-test を用いた。

II. 結 果

1. 薬剤感受性測定

P. aeruginosa 臨床分離 20 株に対する CPR, MEPM, および IPM の寒天平板希釈法による感受性測定結果を

Table 1. Pharmacokinetic parameters of cefpirome, meropenem and imipenem in healthy volunteers

	Dose (g)	Regimen	Compartment model	Vd (l)	K_{12} (h^{-1})	a (h^{-1})	β (h^{-1})
CPR	1	ivd. 1 h	2	5.76	1.28	7.03	0.45
MEPM	0.5	ivd. 0.5 h	2	13.00	1.26	2.10	0.79
IPM	1	ivd. 1 h	2	10.29	1.36	2.86	0.77

CPR: cefpirome, MEPM: meropenem, IPM: imipenem

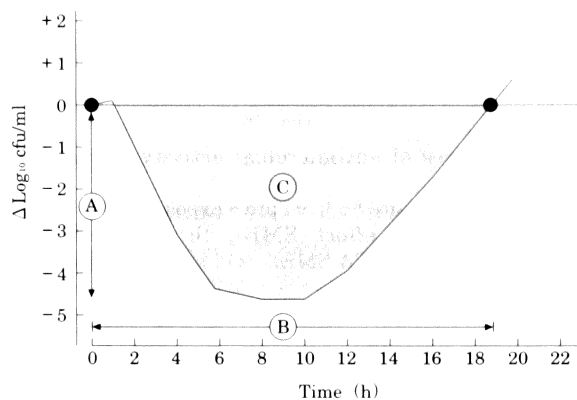
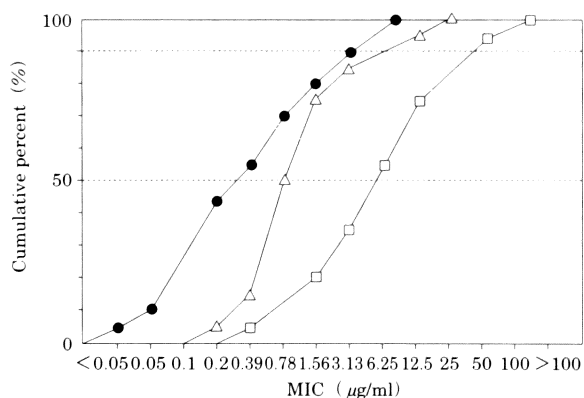


Fig. 2. Indices of antimicrobial activity in the auto-simulation system

A: max. kill down, B: recovery time, C: suppression area

Fig. 3. MIC distributions of cefpirome, meropenem, and imipenem against *Pseudomonas aeruginosa* (20 clinically isolated strains).

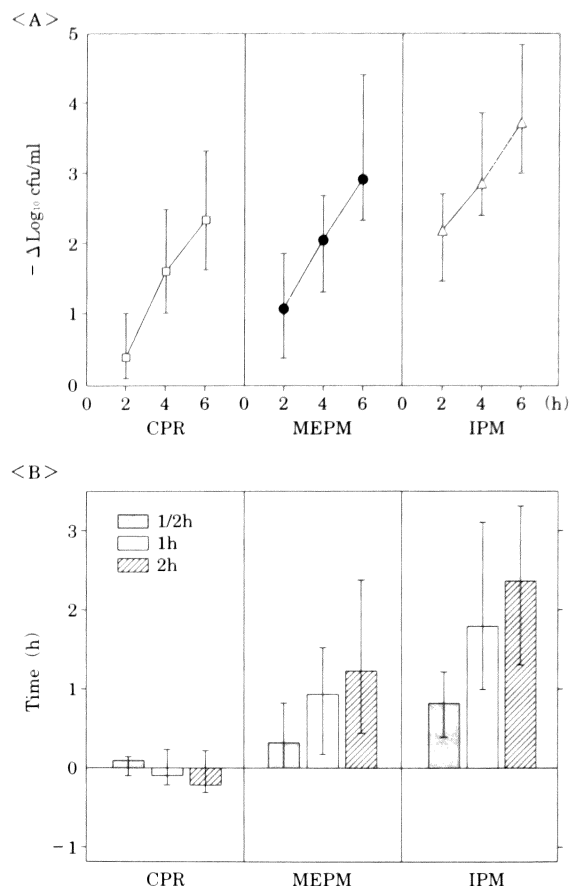
□: cefpirome, ●: meropenem, △: imipenem.

Fig. 3 に示した。CPR, MEPM, IPM の MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) はそれぞれ、3.13~6.25/25~50, 0.2~0.39/3.13, 0.78/6.25 であり、MEPM, IPM, CPR の順に優れた感受性を認め、特に MEPM, IPM では、使用菌株の半数以上で日本化学療法学会の定める敗血症における break point MIC 以下を示した¹³⁾。

2. 一定濃度作用時の抗菌効果

(1) 殺菌作用

P. aeruginosa 臨床分離 20 株および標準株 2 株に対して、CPR, MEPM, および IPM をそれぞれ 2MIC 作用させた場合の 2, 4, 6 時間後の殺菌数の平均値を

Fig. 4. Bactericidal activity <A> and postantibiotic effect (PAE) of cefpirome, meropenem, and imipenem after 2 MIC exposures against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, PAO-1, and 20 clinically isolated strains.

CPR: cefpirome, MEPM: meropenem, IPM: imipenem

<A> P<0.01: CPR v. s. MEPM, MEPM v. s. IPM, and CPR v. s. IPM, at 2 h, 4 h, and 6 h

 P<0.01: CPR v. s. MEPM, MEPM v. s. IPM, and CPR v. s. IPM, at 1/2 h, 1 h, and 2 h

Fig. 4-A に示した。3 薬剤ともに作用時間に依存した殺菌作用を示したが、短時間殺菌力は、IPM がもっとも強力であり、次いで MEPM, CPR の順となり、3 薬剤間それぞれに 2, 4, 6 時間後の殺菌数すべてで有意差を認めた。

(2) PAE

上記 22 菌株に対して、CPR, MEPM, および IPM

をそれぞれ 2 MIC にて 1/2, 1, 2 時間作用させた場合の PAE の平均値を Fig. 4-B に示した。PAE は, CPR では認められなかったのに対し, MEPM, IPM は, すべての株において認められ, 作用時間が長くなるにしたがって延長する傾向を示した。また, IPM は, MEPM と有意差をもって長い PAE を示し, 2 時間接触で平均 2 時間以上の PAE を認めた。

(3) 薬剤前処理の有無による sub-MIC での抗菌効果の比較

1. の結果にて 3 薬剤の感受性が MIC₉₀ 以上に相当した P. aeruginosa 臨床分離 K 19 株 [MIC ($\mu\text{g/ml}$): CPR 25, MEPM 6.25, IPM 12.5] を使用し, sub-MIC 作用時の抗菌効果を薬剤前処理の有無により比較した。Fig. 5 に, CPR, MEPM, IPM の 1/8, 1/4 MIC 作用時の経時的生菌数変化を, Fig. 6 に, 3 薬剤 1/8, 1/4, 1/2 MIC 作用時の抗菌効果を殺菌作用と増殖抑制作用に分けて示し, 薬剤 2 MIC 2 時間前処理を行った場合と行わなかった場合で比較した。CPR では, 前処理の有無により殺菌作用, 増殖抑制作用に著明な差は認められなかったのに対し, MEPM, IPM

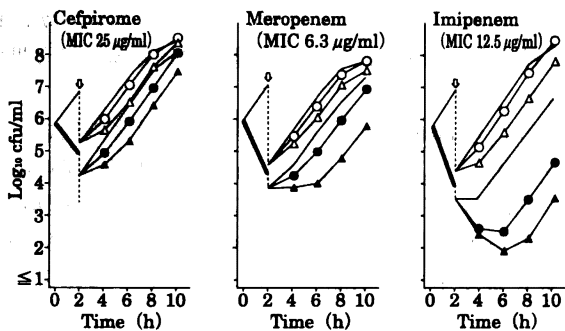


Fig. 5. Growth curves of *Pseudomonas aeruginosa* K 1 in the presence of cefpirome, meropenem, and imipenem at sub MIC, with (closed symbols) and without (open symbols) pre-exposure (2 MIC, 2 h).
-: control, \circ : 1/8MIC, \triangle : 1/4MIC, \downarrow : drug free

では, 前処理を行うことにより, 前処理を行わなかった場合には認められない殺菌作用と増殖抑制作用 (PA SME) を認めた。また, この傾向は, IPM で著明に認められた。

3. ヒト血中濃度動態における抗菌効果

In vitro auto-simulation system 内で, P. aeruginosa 臨床分離 K 19 株に対して CPR (1 g, 1 h), MEPM (0.5 g, 0.5 h), IPM (1 g, 1 h) 点滴静注時のヒト血中濃度動態で作用させた場合の経時的生菌数変化 ($n=5$) の平均値を Fig. 7 に, またその際の抗菌効果の指標 3 項目の結果を Table 2 に示した。上記の

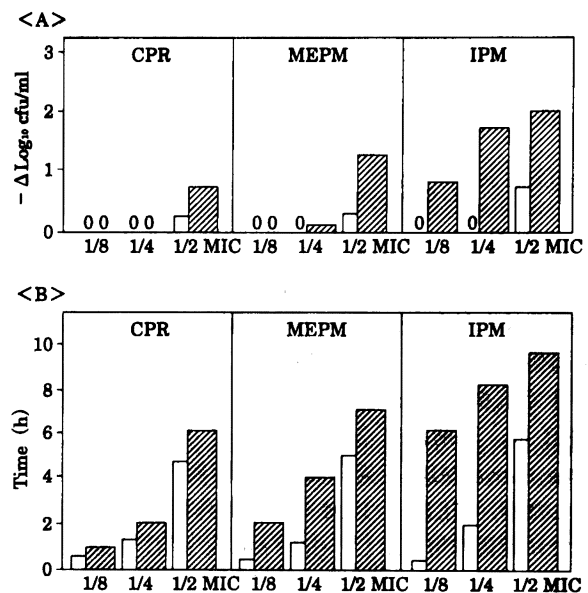


Fig. 6. Bactericidal activity (max. kill down) <A> and Suppression of growth (SME, PA SME) by cefpirome, meropenem, and imipenem at 1/8, 1/4, and 1/2 MIC against *Pseudomonas aeruginosa* K 1, with (closed square) and without (open square) pre-exposure (2 MIC, 2 h).

CPR: cefpirome, MEPM: meropenem, IPM: imipenem

Table 2. Three indices of antimicrobial activity with intravenous drip infusion of cefpirome (1 g, 1 h), meropenem (0.5 g, 0.5 h), and imipenem (1 g, 1 h) against *Pseudomonas aeruginosa* K 1, with the auto-simulation system *in vitro*

	Max. conc. Time above MIC	<A> Max. kill down ($-\Delta\text{Log}_{10}$ cfu/ml)	 Recovery time (h)	<C> Suppression area ($-\Delta\text{Log}_{10}$ cfu/ml \cdot h)
CPR	2.5 MIC 2.3 h	1.9 (1.6~2.3)	9.7 (8.5~10.6)	8.9 (7.6~10.0)
MEPM	4.2 MIC 1.7 h	3.2 (2.8~3.6)	15.7 (14.2~16.6)	32.6 (29.8~35.0)
IPM	3.7 MIC 2.0 h	3.7 (3.5~4.0)	18.0 (16.8~20.0)	41.8 (38.0~45.0)

CPR: cefpirome, MEPM: meropenem, IPM: imipenem

<A> $P < 0.01$: CPR v. s. MEPM, and CPR v. s. IPM

 $P < 0.01$: CPR v. s. MEPM, MEPM v. s. IPM, and CPR v. s. IPM

<C> $P < 0.01$: CPR v. s. MEPM, MEPM v. s. IPM, and CPR v. s. IPM

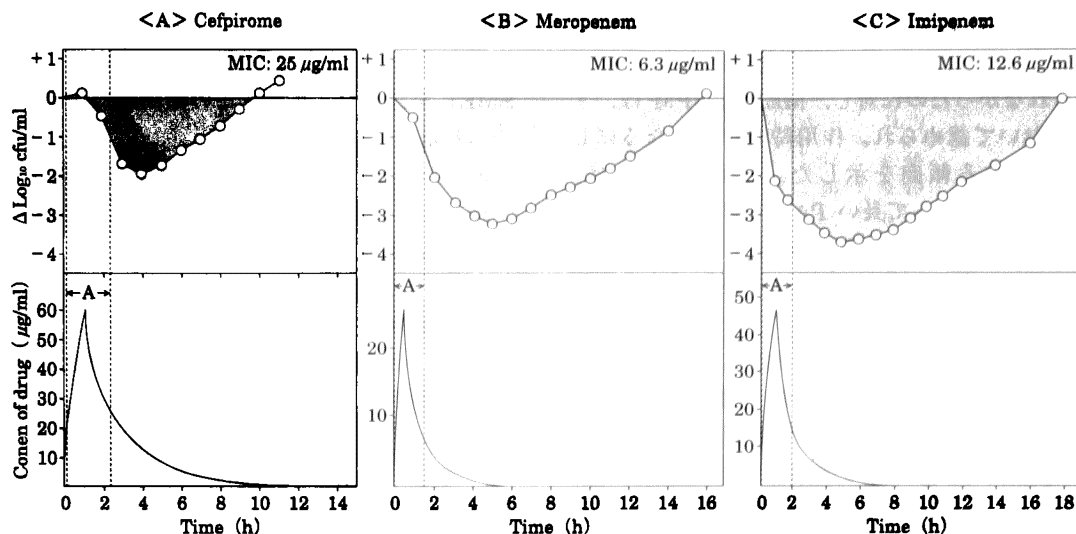


Fig. 7. Growth curves of *Pseudomonas aeruginosa* K 1 and simulated concentration-time curves in human serum following a single intravenous drip infusion of cefpirome (1 g, 1 h) <A>, meropenem (0.5 g, 0.5 h) , and imipenem (1 g, 1 h) <C>, with the auto simulation system *in vitro*. A: time above MIC

投与量, 投与時間は, Fig. 7, Table 2 に示すように, 使用菌株に対して, Time above MIC が 1.7 ~ 2.3 時間, 最高薬剤濃度が 2.5 ~ 4.2 MIC と, 3 薬剤がほぼ同等の条件で抗菌効果を比較することを目的とし設定した。CPR は, 薬剤作用 2 ~ 4 時間後より殺菌作用を示し, time above MIC を過ぎた 4 ~ 6 時間後には再増殖を開始したが, MEPM, IPM は, 薬剤作用後 2 時間以内ですでに殺菌作用を示し, time above MIC を過ぎても殺菌作用を認めさらに薬剤を消失した後も増殖抑制作用を示した。その結果, 抗菌効果の 3 指標では, Table 2 に示すごとく, IPM, MEPM, CPR の順に強力な抗菌効果を示し, <A>最大生菌数減少において IPM と MEPM で有意差を認めなかった以外は, すべての指標で 3 薬剤間それぞれに有意差を認めた。

III. 考 察

P. aeruginosa に対する抗菌効果を, carbapenem 系薬の IPM と MEPM, cephem 系薬の CPR を用い, 比較検討した。

一定濃度作用時の殺菌作用はいずれの薬剤も作用時間に依存して認められたが, 短時間殺菌作用は, carbapenem 系薬がより強力であった。また, PAE は, carbapenem 系薬のみにおいて, 標準株を含めすべての株に対し, 時間依存性に認められた。*P. aeruginosa* に対する carbapenem 系薬と cephem 系薬の抗菌作用機序の違いとして, 主に外膜透過性や PBP に対する結合親和性の差異があげられる^{2,3,14,15}。すなわち, cephem 系薬は主に外膜の F 蛋白 (porin F) を透過するが, carbapenem 系薬はその透過率が cephem 系薬の 6 ~ 8 倍以上であり, さらに porin D 2 をも透過することが報告されている。また, cephem 系薬は主に PBP 3 に親

和性を示し菌はフィラメント化するが, carbapenem 系薬は PBP 2 に高い親和性を示し菌のスフェロプラスト化を認める。このような抗菌メカニズムの違いが, 殺菌作用の違い, PAE の有無と深く関連するものと思われる。

また, carbapenem 系薬では, 薬剤前処理により sub-MIC での殺菌効果の増強, 増殖抑制効果の増強 (PA SME) が認められたが, これは, 薬剤の前作用により菌が PAE 期に誘導されている期間は, PBP が薬剤と結合し未だ解離していないか, もしくは新たな PBP が産生されていないため, 後続作用した sub-MIC の同薬剤のターゲットとなる PBP が少なくなっているため抗菌効果を発揮しやすいものと考えられる²⁻⁹。また, MEPM の抗菌作用は, IPM と CPR の中間的な特徴を示したが, MEPM は carbapenem 系薬でありながら, PBP 3 に対する親和性が強いこと, porin D 2 よりも cephem 系薬と同じ porin を介して菌体内に通ることなど, その抗菌メカニズムは cephem 系薬にも類似している¹⁵⁻¹⁷ ためと考察する。

そして, これら一定濃度作用時の抗菌効果の特徴が, ヒト血中濃度動態での薬剤作用時の経時的生菌数変化に反映され, MEPM では, MIC 以下の濃度になった時点からも, さらに IPM では薬剤が消失した後も, 殺菌作用, 増殖抑制作用を示し, 抗菌効果の 3 指標 (最大殺菌数, 開始時菌数への回復時間, 抑制面積) において 3 薬剤間に明らかな差を認め, carbapenem 系薬では, 投与間隔の延長が期待されるうる結果をもたらしたものと考ええる。

以上より, *P. aeruginosa* に対する抗菌効果は, carbapenem 系薬と cephem 系薬, さらには, carbapen-

em 系薬でもその種類により、異なった特徴を示したが、これらには抗菌メカニズムの違いから生ずる殺菌作用、PAE, PA SME の有無および程度が関わっており、特に投与間隔を決定する上で重要な因子となることが示唆された。

なお、本論文の要旨は、第 44 回日本化学療法学会総会ならびに第 43 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表し、編集委員会より、本学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

文 献

- 1) 戸塚恭一, 菊池 賢, 長谷川裕美, 他: 抗菌薬の投与計画. 化学療法の領域 6: 296~302, 1990
- 2) Craig W A, Gudmundson S: Postantibiotic effect. Lorian V. ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. Williams and Wilkins. Baltimore, 403~431, 1991
- 3) 長谷川裕美: Postantibiotic effect (PAE) と抗菌薬の使い方. 内科 70: 151~160, 1996
- 4) Cars O, Odenholt T I: The postantibioticsub-MIC effect *in vitro* and *in vivo*. J. Antimicrobial Chemother. 31 suppl D: 159~166, 1993
- 5) Odenholt T I, Holm S E, Cars O: Effect of benzylpenicillin on *Streptococcus pyogenes* during the postantibiotic phase *in vitro*. J. Antimicrob Chemother. 24: 147~156, 1989
- 6) Odenholt T I, Lowdin E, Cars O: Postantibiotic sub-MIC effect of vancomycin, roxithromycin, sparfloxacin, and amikacin. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 1852~1858, 1992
- 7) Kikuchi K, Totsuka K, Shimizu K, et al.: Postantibiotic effect and postantibiotic sub-MIC effect of benzylpenicillin on viridans streptococci isolated from patient with infective endocarditis. J. Antimicrob Chemother. 34: 687~696, 1994
- 8) Lorian V, Gemmell C G: Effect of low antibiotic concentrations on bacteria: Effects on ultrastructure virulence, and susceptibility to immunodefenses. Lorian V. ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. Williams and Wilkins. Baltimore, 493~555, 1991
- 9) 清水喜八郎, 紺野昌俊, 抗菌力の測定法. 新・抗生物質の使い方 第 2 版 (清水喜八郎, 紺野昌俊編). 医学書院, 東京, 287~319, 1993
- 10) 柴 孝也: 吸収・分布・代謝・排泄. HR 810 (Cefpirome: CPR) 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, 53~81, 1990
- 11) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 他: Meropenem の第 I 相臨床試験. Chemotherapy 40 (S-1): 258~275, 1992
- 12) 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 他: Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791), MK-0787/MK-0791 臨床第一相試験. Chemotherapy 33 (S-4): 357~378, 1985
- 13) 斉藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 他: 日本科学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告. —呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント. 42: 906~914, 1994
- 14) Satake S, et al.: Diffusion of β lactam antibiotics through liposome membranes reconstituted from purified porins of the outer membrane of *P. aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 34: 685~690, 1990
- 15) 井上松久, 野々山勝人, 井田孝志, 他: カルバペネム剤の細菌学的特徴. 臨床と微生物 21: 391~397, 1994
- 16) Sumita Y, Fukasawa M, Okuga T: SM-7738, a new carbapenem antibiotic: affinities for PBPs and morphological changes. In program and abstract of the Twenty-Seventh Intercience Conferance of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York, Abstract 756 p. 228, 1987
- 17) Odenholt T I: Studies on postantibiotic effect and the postantibiotic sub-MIC effect of meropenem. J. Antmicrob Chemother 31: 881~892, 1993

Relationship between antimicrobial activity and regimen in regard to the effect of cefpirome, meropenem and imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*

Hiromi Hasegawa¹⁾, Kazuhiko Otoguro²⁾ and Kihachiro Shimizu²⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo, Japan

²⁾ The Kitasato Institute

We investigated the antimicrobial activity of a cephem (cefpirome [CPR]) and two carbapenems (meropenem [MEPM] and imipenem [IPM]) against *Pseudomonas aeruginosa* (20 clinically isolated strains, ATCC 27853, and PAO-1) *in vitro*. At constant concentrations, the carbapenems, especially IPM, displayed strong bactericidal activity and a postantibiotic effect (PAE), and enhancement of bactericidal activity and suppression of bacterial growth at sub-MICs after previous exposure to above-MIC (during the PAE-phase). In contrast, CPR failed to display any PAE or enhancement of the sub-MIC effect after pre-exposure. When human serum concentrations were simulated by using an auto-simulation system, carbapenems showed strong bactericidal activity and long suppression of growth after time above-MIC. These findings suggest that differences between the antimicrobial activity of cepheims and carbapenems are one of the important factors to be considered in the dosage and duration of β -lactam therapy for *P. aeruginosa* infections.