

喀痰分離緑膿菌に対する fosfomycin と抗緑膿菌薬との併用効果

多田 敦彦・河原 伸・高橋 清

国立療養所南岡山病院内科*

(平成 10 年 12 月 10 日受付・平成 11 年 2 月 26 日受理)

喀痰より分離された緑膿菌 20 株に対する fosfomycin (FOM) と抗緑膿菌薬, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), ofloxacin (OFLX), panipenem/betamipron (PAPM/BP), imipenem/cilastatin (IPM/CS), dibekacin (DKB), piperacillin (PIPC) との併用効果を *in vitro* において検討し以下の結果が得られた。

(1) FOM との併用により, いずれの抗菌薬においても併用効果が認められた。

(2) FOM と各抗菌薬との併用による fractional inhibitory concentration index の平均値は, SBT/CPZ 0.38, CAZ 0.42, AZT 0.46, OFLX 0.56, PAPM/BP 0.64, PIPC 0.65, IPM/CS 0.66, DKB 0.77 であった。

(3) MIC が薬剤投与後 3 時間血液中濃度以下であった菌株の累積百分率は, FOM 併用時では, SBT/CPZ 100%, CAZ 95%, AZT 95%, DKB 90%, PAPM/BP 85%, IPM/CS 85%, OFLX 85%, PIPC 80% であった。

以上より, FOM は *in vitro* において検討したすべての併用抗菌薬の喀痰分離緑膿菌に対する抗菌力を増強したが, SBT/CPZ との併用効果をもっとも良好であり, 次いで CAZ, AZT との併用効果が良好であった。

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, fosfomycin, combination therapy

Fosfomycin (FOM) はペプチドグリカン合成の第 1 課程を阻害する細胞壁合成阻害剤であるが¹⁾, subMIC の濃度でも細菌の外膜を破壊し^{2,3)}, 併用する他の抗菌薬の MIC を低下させることが知られている^{2,4-7)}。しかしながら, FOM とどのような抗菌薬を組み合わせればもっとも高い併用効果が得られるかは, 明らかではない。一方, 緑膿菌は, 基礎疾患を有する compromised host の呼吸器感染症の起炎菌として頻度が高く, また難治性であることも少なくないため, より効果的な治療法の開発が求められている。

そこで, 今回われわれは, 喀痰より分離された緑膿菌に対する FOM と各種抗緑膿菌薬との併用効果について, 単独薬剤の MIC と FOM との併用時の MIC を測定し *in vitro* で比較検討したので報告する。

I. 材料と方法

使用した菌株は, 喀痰より分離された緑膿菌 20 株であり, FOM, sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), ofloxacin (OFLX), panipenem/betamipron (PAPM/BP), imipenem/cilastatin (IPM/CS), dibekacin (DKB), piperacillin (PIPC) の単独薬剤の MIC と FOM との併用時の MIC を日本化学療法学会標準法⁸⁾に従って測定した。FOM と他剤との併用時の MIC の測定は, FOM と他剤との混合比を各薬剤の常用量を投与後 3 時間の血液中薬剤濃度の比に固定し, 混合液を倍々希釈して MIC 測定に

供した。なお, 薬剤常用量は, FOM 2 g, SBT/CPZ 2 g, CAZ 1 g, AZT 1 g, OFLX 200 mg, PAPM/BP 0.5 g, IPM/CS 0.5 g, DKB 50 mg, PIPC 1 g とし, 投与後 3 時間血液中薬剤濃度は, 各薬剤のインタビューフォームより, FOM 50 $\mu\text{g/ml}$, SBT/CPZ 27.8 $\mu\text{g/ml}$, CAZ 20 $\mu\text{g/ml}$, AZT 18.5 $\mu\text{g/ml}$, OFLX 1.7 $\mu\text{g/ml}$, PAPM/BP 6.37 $\mu\text{g/ml}$, IPM/CS 2.8 $\mu\text{g/ml}$, DKB 1.7 $\mu\text{g/ml}$, PIPC 8.8 $\mu\text{g/ml}$ とした。

Fractional inhibitory concentration (FIC) index は, $\text{FIC index} = (\text{併用時の薬剤 A の MIC} / \text{単独時の薬剤 A の MIC}) + (\text{併用時の薬剤 B の MIC} / \text{単独時の薬剤 B の MIC})$, の式にて計算し, FIC index が ≤ 0.5 の場合を相乗効果, $>0.5 \sim \leq 1.0$ を相加効果, $>1.0 \sim \leq 2.0$ を不関, >2.0 を拮抗とした。

測定値は平均値 \pm 標準偏差で表わし, 2 群間の測定値の比較には Mann-Whitney の U 検定, 多群間での測定値の比較には一元配置分散分析を用い, $p < 0.05$ をもって有意であるとした。

II. 結果

各抗菌薬の単独薬剤の MIC と FOM との併用時の MIC を測定した。SBT/CPZ 単独薬剤の MIC₈₀ は 64 $\mu\text{g/ml}$, FOM 単独薬剤の MIC₈₀ は 128 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが, SBT/CPZ と FOM を投与後 3 時間血液中薬剤濃度の混合比 (0.556: 1) の比で *in vitro* で併用したとこ

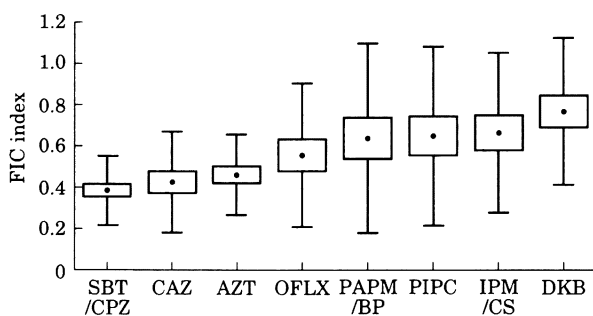
ろ, SBT/CPZ 4.448 $\mu\text{g/ml}$, FOM 8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度において 20 菌株中 16 株の発育が阻止された。他の抗菌薬においても同様の検討を行ったが, その結果, FOM と各抗菌薬との併用により, いずれの抗菌薬においても MIC₈₀ の低下が認められた。また, FOM の MIC₈₀ も他の抗菌薬を併用することにより低下が認められた (Table 1)。

FOM と各抗菌剤との併用による FIC index は, SBT/CPZ 0.38 \pm 0.17, CAZ 0.42 \pm 0.25, AZT 0.46 \pm 0.19, OFLX 0.56 \pm 0.35, PAMP/BP 0.64 \pm 0.46, PIPC 0.65 \pm 0.43, IPM/CS 0.66 \pm 0.40, DKB 0.77 \pm 0.36 であった。SBT/CPZ の FIC index は PAMP/BP, PIPC, IPM/CS, DKB の FIC index に比し有意に低値であり (それぞれ, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$), CAZ の FIC index は PAMP/BP, PIPC, IPM/CS, DKB の FIC

Table 1. Combined effects of fosfomycin and other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	MIC ₈₀ ($\mu\text{g/ml}$)		MIC ₈₀ of FOM ($\mu\text{g/ml}$)	
	alone	combined with FOM	FOM alone	combination
Sulbactam/cefoperazone	64	→ 4.448	≥ 128	→ 8
Ceftazidime	64	→ 3.2	≥ 128	→ 8
Aztreonam	16	→ 2.96	≥ 128	→ 16
Ofloxacin	8	→ 0.544	≥ 128	→ 16
Panipenem/betamipron	≥ 16	→ 2.032	≥ 128	→ 16
Piperacillin	≥ 128	→ 2.816	≥ 128	→ 16
Imipenem/cilastatin	32	→ 0.896	≥ 128	→ 16
Dibekacin	8	→ 0.544	≥ 128	→ 16

FOM: fosfomycin



SBT/CPZ: sulbactam / cefoperazone, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam, OFLX: ofloxacin, PAMP/BP: panipenem / betamipron, PIPC: piperacillin, IPM/CS: imipenem / cilastatin, DKB: dibekacin,

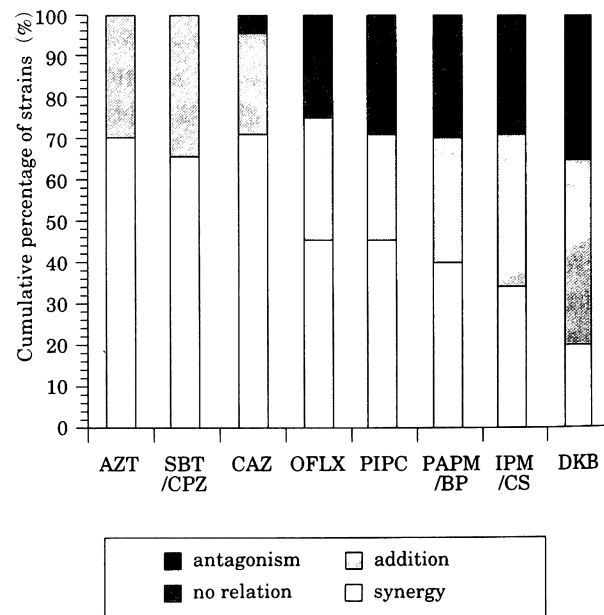
Fig. 1. The fractional inhibitory concentration (FIC) index in combination therapy of fosfomycin with other antimicrobial agents, sulbactam cefoperazone, ceftazidime, aztreonam, ofloxacin, panipenem betamipron, imipenem cilastatin, dibekacin and piperacillin, *in vitro* against 20 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from sputa. Dot, box and whisker indicate mean, standard error and standard deviation, respectively.

index に比し有意に低値であり (それぞれ, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$), AZT の FIC index と DKB の FIC index との間にも有意差が認められた ($p < 0.01$)。以上より, SBT/CPZ においてもっとも良好な併用効果が認められ, 次いで CAZ, AZT において良好な併用効果が認められたという結果であった (Fig. 1)。

相加効果以上の併用効果が認められた緑膿菌菌株の割合は, AZT および SBT/CPZ では 100%, CAZ では 95% と高率であった。他の抗菌薬では, OFLX 75%, PIPC 70%, PAMP/BP 70%, IPM/CS 70%, DKB 65% であった (Fig. 2)。

緑膿菌 20 菌株中 8 株が FOM に対する MIC が 128 $\mu\text{g/ml}$ 以上の FOM 耐性株であった。この 8 株と他の MIC 128 $\mu\text{g/ml}$ 未満の 12 株で, FIC index を比較検討したが, 8 剤中 6 剤すなわち CAZ, AZT, OFLX, PAMP/BM, PIPC, IPM/CS における FIC index は FOM 耐性株群では高値であり, 併用効果が乏しい傾向が認められたが, 有意差はいずれの薬剤にも認められなかった。DKB では FOM 耐性株群のほうが FIC index は有意に低値であった (Table 2)。

MIC が各薬剤の投与後 3 時間血液中濃度以下であった緑膿菌菌株の累積百分率は, 単独薬剤時と FOM 併用時では, それぞれ, SBT/CPZ 55→100%, CAZ 70→95%



AZT: aztreonam, SBT/CPZ: sulbactam / cefoperazone, CAZ: ceftazidime, OFLX: ofloxacin, PIPC: piperacillin, PAMP/BP: panipenem / betamipron, IPM/CS: imipenem / cilastatin, DKB: dibekacin,

Fig. 2. Combined effects of fosfomycin with other antimicrobial agents. Synergy was defined as FIC index of ≤ 0.5 , addition as FIC index of $> 0.5 \sim \leq 1.0$, no relation as FIC index of $> 1.0 \sim \leq 2.0$ and antagonism as FIC index of > 2.0 .

%, AZT 80→95%, DKB 20→90%, PAMP/BP 20→85%, IPM/CS 50→85%, OFLX 10→85%, PIPC 40→80%であった (Fig. 3)。

FOM の MIC が FOM の投与後 3 時間血液中濃度以下であった緑膿菌菌株の累積百分率は、FOM 単独時では 55% であったが、SBT/CPZ 併用時では 100%, CAZ, AZT では 95%, DKB では 90%, IPM/CS, PAMP/BP, OFLX では 85%, PIPC では 80% であった (Fig. 4)。

III. 考 察

FOM はペプチドグリカン合成の第 1 課程を阻害する細胞壁合成阻害剤であるが³¹, *in vitro* では FOM と SBT/CPZ^{2,4)}, CAZ⁴⁾, flomoxef (FMOX)⁵⁾, sparfloxacin (SPFX)⁶⁾, cefmetazole (CMZ)⁷⁾などの他の抗菌薬との併用により強い殺菌作用を示し、優れた併用効果が認められている。*In vivo*においても、緑膿菌および MRSA 感染マウスでの FOM, SPFX 併用療法⁶⁾や MRSA 感染マウスにおける FOM, CMZ 併用療法⁷⁾の有効性が報告されている。

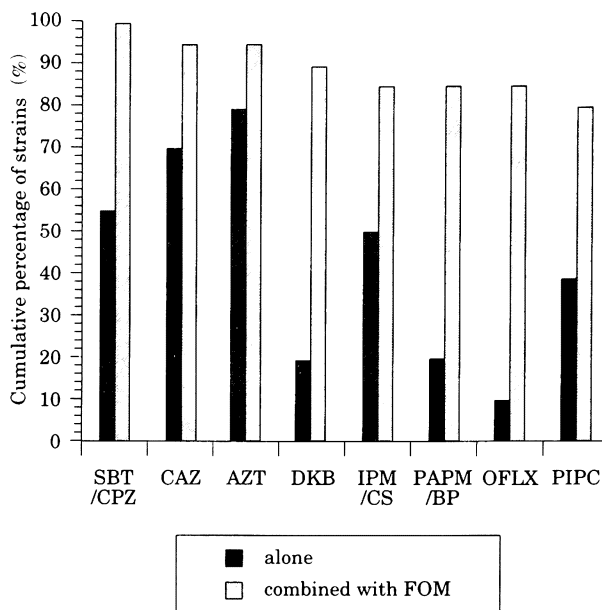
併用効果の機序に関する検討では、FOM 処理菌では CPZ や SPFX の菌体内取り込み量が増加することが認められ^{4,6)}, また、林らは、緑膿菌に 1/4 MIC の濃度の FOM を作用させたところ菌の外膜が球状に膨らみバルジが形成されることを観察し²⁾, FOM は菌外膜のマグネシウムをキレートし物理的に外膜を破壊することにより併用した抗菌薬が菌の中に到達可能となると推察している³⁾。

FOM と他の抗菌薬の組み合わせに関する *in vitro* の検討では、川畑らは、FOM に SBT/CPZ あるいは CAZ を同時併用すると緑膿菌多剤耐性株に強い殺菌作用が認められたが、tetracycline (TC), chloramphenicol (CP) との併用効果は認められなかったと報告し⁴⁾, 新井田らは、FOM と SBT/CPZ, CAZ, IPM/CS, OFLX, arbekacin (ABK), gentamycin (GM) の 6 種類の抗菌

Table 2. Fractional inhibitory concentration (FIC) index

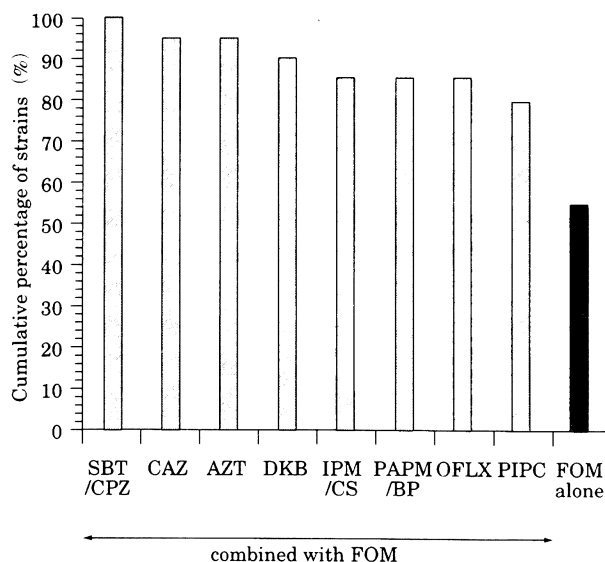
Drug	FIC index		p value
	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of FOM		
	<128 (n=12)	≥ 128 (n=8)	
Sulbactam/cefoperazone	0.40 \pm 0.17	0.35 \pm 0.17	0.48
Ceftazidime	0.42 \pm 0.15	0.43 \pm 0.37	0.44
Aztreonam	0.38 \pm 0.14	0.57 \pm 0.22	0.052
Ofloxacin	0.55 \pm 0.32	0.57 \pm 0.41	0.94
Panipenem/betamipron	0.60 \pm 0.32	0.69 \pm 0.65	0.67
Piperacillin	0.58 \pm 0.24	0.76 \pm 0.63	0.94
Imipenem/cilastatin	0.66 \pm 0.28	0.68 \pm 0.55	1.0
Dibekacin	0.90 \pm 0.35	0.58 \pm 0.29	0.048

FOM: fosfomycin



SBT/CPZ: sulbactam / cefoperazone, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam, DKB: dibekacin, IPM/CS: imipenem / cilastatin, PAMP/BP: panipenem / betamipron, OFLX: ofloxacin, PIPC: piperacillin, FOM: fosfomycin

Fig. 3. In each antimicrobial agent used alone and in combination therapy with fosfomycin, the cumulative percentage of MIC under serum concentrations of agents at three hours after intravenous administration.



SBT/CPZ: sulbactam / cefoperazone, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam, DKB: dibekacin, IPM/CS: imipenem / cilastatin, PAMP/BP: panipenem / betamipron, OFLX: ofloxacin, PIPC: piperacillin, FOM: fosfomycin

Fig. 4. In fosfomycin (FOM) used alone and in combination therapy of FOM with other antimicrobial agents, the cumulative percentage of MIC under serum concentrations of agents at three hours after intravenous administration.

薬との併用効果を MRSA と緑膿菌において検討し、両菌に対し 90% 以上の MIC 累積を示したのは ABK と SBT/CPZ の 2 剤であったと報告している⁹⁾。以上の報告からは FOM と他の抗菌薬の組み合わせかたによって併用効果に差があることが示唆されるが、FOM とどのような抗菌薬を組み合わせればもっとも高い併用効果が得られるかはまだ明らかではない。

今回の検討では、喀痰より分離された緑膿菌を用い単独薬剤の MIC と FOM との併用時の MIC を測定した。併用時の MIC の測定は、FOM と他剤との混合比を各薬剤の常用量を投与後 3 時間の血液中薬剤濃度の比に固定して行った。併用効果の検討にはチェッカーボード法がよく用いられるが、この方法では、臨床で併用療法を行った場合にはありえない濃度の組み合わせも含まれている。理想的には各薬剤の投与後の血液中濃度の変化を忠実に再現して実験すべきであろうが繁雑であり現実的ではない。併用薬剤の 3 時間後の血液中濃度比は、両薬剤の血中半減期が極端に異ならなければ投与後 1~8 時間の共存血液中濃度比に近似であるとされている¹⁰⁾ ことから、投与後 3 時間血液中薬剤濃度の混合比を用いた *in vitro* での併用実験は、簡便かつ臨床に対応した実験設定と考えられた。また、薬剤投与後の血液中濃度の減少のしかたが安定した状態で抗菌作用にかかわる濃度は薬剤投与から約 3 時間後の濃度と推定されている⁹⁾ ため、MIC が薬剤投与後 3 時間血液中濃度以下である菌株の累積百分率は、臨床的有効性を予想する上で重要と考えられた。

検討の結果、FOM と各抗菌薬との併用により、いずれの併用薬においても MIC₈₀ の低下が認められた。FOM と各抗菌薬との併用による FIC index は、SBT/CPZ, CAZ, AZT, OFLX, PAPM/BP, PIPC, IPM/CS, DKB の順に低値であり、SBT/CPZ においてももっとも良好な併用効果が認められ、次いで CAZ, AZT において良好な併用効果が認められた。また、MIC が薬剤投与後 3 時間血液中濃度以下である菌株の累積百分率は、FOM 併用時では、SBT/CPZ, CAZ, AZT, DKB, IPM/CS, PAPM/BP, OFLX, PIPC の順に累積百分率は高値であり、この検討でも、SBT/CPZ, CAZ, AZT において良好な併用効果が認められた。以上の *in vitro* の結果からは、もっとも有効と思われる併用療法は FOM, SBT/CPZ 併用療法であり、次いで FOM, CAZ 併用療法、FOM, AZT 併用療法であると考えられ、この結果は川畑ら⁴⁾ や新井田ら⁹⁾ の報告とも矛盾しない結果と考えられた。また、他の薬剤においても併用効果は認められており、FOM は幅広い抗菌薬との併用療法が可能であることも示唆された。

FOM と併用する抗菌薬の種類によって併用効果が異なる理由については不明である。前述のごとく FOM は併用抗菌薬の菌体内取り込み量を増加させることにより

併用効果を発揮するのであるが、FOM 処理された菌体外膜の通過性が薬剤によって異なっていたり、薬剤によって菌体外への排出の程度が異なっていれば、FOM との併用によって高い菌体内薬剤濃度が得られる薬剤とあまり菌体内濃度が上がらない薬剤とが存在することが推測される。川畑らは TC, CP においては FOM との併用効果が認められなかったことと、これらの薬剤が排出蛋白質の良好な基質であることとの関連性を示唆している⁴⁾。各薬剤における単独時と FOM 併用時での菌体内薬剤濃度の比較検討が望まれる。

ところで、新井田らは FOM の MIC が 256 $\mu\text{g/ml}$ 以上の緑膿菌株では SBT/CPZ との *in vitro* での併用効果は乏しいと報告している⁹⁾。今回の検討では、FOM の MIC が 128 $\mu\text{g/ml}$ 以上の緑膿菌株の FIC index は、MIC 128 $\mu\text{g/ml}$ 未満の菌株よりも 8 剤中 6 剤で高値であり併用効果が乏しい傾向が認められたが、有意差は認められず、FOM 耐性株であっても併用効果は期待できるという結果であった。しかし、より高度の耐性株についてはさらに検討が必要であると考えられた。

FOM を含む併用療法の臨床的検討としては、血液疾患に併発した重症感染症に対する FOM, SBT/CPZ 併用療法^{11,12)}、肺癌術後 MRSA 混合重症肺炎に対する ABK, FOM 併用療法¹³⁾などが検討され良好な成績が報告されている。現在われわれは、今回の検討結果を踏まえて、呼吸器感染症に対する FOM, SBT/CPZ 併用療法の臨床的検討について多施設共同研究を進行させつつある。

ところで、林らは FOM が細菌の外膜を処理するのに 60 分以上かかるため、FOM 併用療法においては FOM を先行投与し 60 分後に併用薬を投与する時間差攻撃療法を提唱し^{2,3)}、長谷川は *in vitro* において FOM を先行作用した 1 時間後に FMOX を作用させた方が同時に作用させたよりも殺菌作用が高いと報告し⁹⁾、林らは FOM, SBT/CPZ 併用時間差攻撃療法⁹⁾、FOM, FMOX 時間差攻撃療法¹⁴⁾などの臨床的検討を行い良好な成績を報告している。また、北村らは血液疾患合併重症感染症に対する FOM と SBT/CPZ の同時投与群と FOM 先行時間差投与群とを比較検討し、全症例では有意差は認められなかったが、急性骨髄性白血病では時間差投与群の有効性が高い傾向にあり、好中球数 501/ μl 以上の症例の有効率は時間差投与群が有意に優れていたと報告している¹¹⁾。

今回の検討は *in vitro* での同時併用実験であったが、多数の緑膿菌菌株において併用時の MIC が薬剤投与後 3 時間血中濃度を下まわり、臨床においては同時投与でも十分な効果が期待できるという結果であった。中田らも *in vitro* における薬剤の菌体内への取り込みの検討とマウスの感染防御実験の結果から FOM と SPFX 併用療法を臨床に適應する場合には同時投与を原則として差

しつかえないものと思われると考察しており⁶⁾、三澤らの血液疾患に併発した重症感染症に対する FOM, SBT/CPZ 併用療法も FOM を先行させた連続投与ではあるが良好な成績を報告している¹²⁾。しかしながら、時間差療法とすることによって同時併用あるいは連続投与よりもさらに良好な臨床効果を得ることができるか否かについては、魅力的な今後の課題であり検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Kahan F M, Kahan J S, Cassidy P J, et al.: The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 235: 364~386, 1974
- 2) 林 泉, 桜井雅紀, 一木昌郎, 他: MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* 複数菌感染症に対する fosfomycin+sulbactam/cefoperazone 併用療法の基礎的・臨床的検討-I. *Jap. J. Antibiotics* 47: 29~39, 1994
- 3) 林 泉, 桜井雅紀, 唐渡敦也, 他: MRSA と *P. aeruginosa* 複数菌感染症に対する fosfomycin+sulbactam/cefoperazone 併用療法の基礎的・臨床的検討-II. 時間差攻撃療法と最強療法. *Jap. J. Antibiotics* 47: 991~1005, 1994
- 4) 川畑敏枝, 蔵園瑞代, 新井田昌志, 他: NaIB 型排出蛋白質をもつ緑膿菌に対する FOM と β -ラクタム薬の併用効果. *日化療会誌* 46: 17~22, 1998
- 5) 長谷川裕美: MRSA 感染症に対する fosfomycin と flomoxef の併用投与方法の検討—*In vitro* 実験における投与順序および投与量について—*Chemotherapy* 39: 771~781, 1991
- 6) 中田勝久, 荒川創一, 守殿貞夫: 緑膿菌およびメチ

シリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する抗菌薬併用療法に関する基礎的研究. *日化療会誌* 45: 132~143, 1997

- 7) Utsui Y, Ohya S, Magaribuchi T, et al.: Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomycin against methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 917~922, 1986
- 8) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 9) 新井田昌志, 吉田 隆, 香本晃良, 他: MRSA と緑膿菌に対する fosfomycin と sulbactam/cefoperazone の *in vitro* における併用効果の検討. *Jap. J. Antibiotics* 47: 1~10, 1994
- 10) 志摩 清, 岳中耐夫, 竹下善一, 他: 熊本県における MRSA 感染症の実態と併用療法の基礎的・臨床的検討 (ETI 法). *診療と新薬* 28: 69~80, 1991
- 11) 北村 聖, 平井久丸, 細谷紀子, 他: 血液疾患合併重症感染症に対する fosfomycin と sulbactam/cefoperazone の併用療法における臨床効果. *感染症学雑誌* 72: 761~770, 1998
- 12) 三澤信一, 津田昌一郎, 谷脇雅史, 他: 血液疾患に併発した重症感染症に対する fosfomycin, sulbactam/cefoperazone 連続併用療法. *Jap. J. Antibiotics* 48: 514~521, 1995
- 13) 原田龍一, 宮元秀昭, 坂尾幸則, 他: 肺癌術後 MRSA 混合重症肺炎に対する, ABK+FOM 併用療法を用いた治療経験. *胸部外科* 48: 836~840, 1995
- 14) 林 泉, 宇塚良夫, 宍戸春美, 他: FOM と FMOX 時間差攻撃療法—多施設共同試験—. *化学療法の領域* 10: 131~137, 1994

Effect of combination therapy of fosfomycin and other antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from sputa

Atsuhiko Tada, Shin Kawahara and Kiyoshi Takahashi

Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital,
4066 Hayashima Hayashima-cho, Okayama 701-0304, Japan

We studied the combined effects of fosfomycin (FOM) with other antimicrobial agents, such as sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), ofloxacin (OFLX), panipenem/betamipron (PAPM/BP), imipenem/cilastatin (IPM/CS), dibekacin (DKB) and piperacillin (PIPC), *in vitro* against 20 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from sputa. Combined effects were observed in all agents tested in this study. The mean fractional inhibitory concentration indexes were 0.38 in SBT/CPZ, 0.42 in CAZ, 0.46 in AZT, 0.56 in OFLX, 0.64 in PAPM/BP, 0.65 in PIPC, 0.66 in IPM/CS and 0.77 in DKB. In combination therapy with FOM, the cumulative percentage of MIC under serum concentrations of agents at three hours after intravenous administration were 100% in SBT/CPZ, 95% in CAZ, 95% in AZT, 90% in DKB, 85% in PAPM/BP, 85% in IPM/CS, 85% in OFLX and 80% in PIPC. These results suggests that the most effective combination therapy was that of FOM with SBT/CPZ.