

【原著・基礎】

造血器疾患合併敗血症からの分離株に対する meropenem, imipenem, amikacin
および sulbactam/ampicillin の抗菌力の検討金澤 勝則¹⁾・外山 圭助²⁾¹⁾住友製薬株式会社総合研究センター創薬第二研究所*²⁾東京医科大学第一内科

(平成 11 年 6 月 15 日受付・平成 11 年 11 月 4 日受理)

造血器疾患患者から敗血症の起炎菌として分離された各種臨床分離株 19 菌株に対する meropenem (MEPM), imipenem (IPM), amikacin (AMK) および sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の *in vitro* 抗菌活性および殺菌活性を調べるために各薬剤の MIC および薬剤処理後 6 時間あるいは 24 時間での MBC (6 h-MBC および 24 h-MBC) を測定した。その結果, すべての被験菌株はこれら薬剤のいずれかに比較的高い感受性 (MIC ≤ 1.56 μg/mL) を示した。*Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* に対しては, MEPM (MIC ≤ 0.05 μg/mL), IPM (MIC ≤ 0.39 μg/mL) および AMK (MIC ≤ 6.25 μg/mL) が優れた抗菌活性を示したが, SBT/ABPC の抗菌活性 (12.5 ≤ MIC ≤ 50 μg/mL) は低かった。*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) においては, MEPM および IPM に耐性 (MIC = 12.5 μg/mL) を示す株が 2 株, AMK に耐性 (MIC = 12.5 μg/mL) を示す株が 1 株認められたが, 他の 3 菌株はこれらの薬剤に比較的高い感受性を示した。*Staphylococcus epidermidis*, その他の coagulase-negative staphylococci (CNS) および streptococci に対しては MEPM (MIC ≤ 1.56 μg/mL), IPM (MIC ≤ 0.39 μg/mL) および SBT/ABPC (MIC ≤ 3.13 μg/mL) が優れた抗菌活性を示した。また各薬剤の 24 h-MBC の多くは, MIC とほぼ同等の値を示したことから, これらの薬剤は MIC 濃度, 24 時間の作用により十分な殺菌効果を示すと考えられた。一方, 被験薬剤の 6 h-MBC の一部は MIC を大きく上回る値を示したことから, これら薬剤が実際の臨床の場で十分な殺菌効果を示すためには MIC より高い作用濃度が必要となるケースもあることが示唆された。次に, 同じく敗血症患者由来の臨床分離株 30 菌株に対するカルバペネム薬と AMK あるいは SBT/ABPC の併用効果をチェッカーボード法により検討した。その結果, *E. coli* および *K. pneumoniae* に対しては MEPM と SBT/ABPC の併用 (8 株中, 相加: 7 株, 不関: 1 株), *S. epidermidis* およびその他の CNS に対しては MEPM と AMK の併用 (9 株中, 相乗: 5 株, 相加: 4 株), *Enterococcus faecalis* および streptococci に対しては MEPM あるいは IPM と SBT/ABPC の併用 (5 株中, 相乗: 1 株, 相加: 4 株) がもっとも優れた併用効果を示した。また, 興味深い結果として緑膿菌に対する AMK との併用においては MEPM (8 株中, 相乗: 7 株, 相加: 1 株) が IPM (8 株中, 相加: 5 株, 不関: 3 株) よりも優れた併用効果を示した。本検討の結果から考察する限り, 敗血症の治療において *E. coli* および *K. pneumoniae* が起炎菌であるケースにはカルバペネム薬, 特に MEPM の単独投与, またはカルバペネム薬と AMK あるいは SBT/ABPC の併用療法は有用と考えられた。また, 緑膿菌による感染症例には MEPM と AMK の併用が効果的と考えられ, CNS あるいは streptococci が起炎菌である場合にはカルバペネム薬あるいは SBT/ABPC の単独またはカルバペネム薬と AMK あるいは SBT/ABPC の併用療法が優れた効果を期待できると考えられた。

Key words: 造血器疾患, 敗血症, カルバペネム薬, 短時間殺菌力, 併用効果

造血器疾患患者では好中球減少状態に陥りやすく, それに伴う免疫能の低下から敗血症の発症をまねきやすい¹⁻³⁾。敗血症に対しては治療法の適否がその予後を大きく左右するため, 速やかかつ適切な薬剤療法が求められる。しかしながら, 敗血症が疑われながらも血中から菌が検出されない場合や患者の状態から治療が緊急を要する場合などにおいては, 起炎菌が不明のままに経験的に起炎菌を類推して投薬するいわゆる empiric therapy を行わざるを得ない場合が多い³⁻⁵⁾。

Empiric therapy に用いる薬剤としては, 抗菌スペクトラムが広く, 強い殺菌効果を有するものを選択する必要がある, さらに血液疾患合併敗血症の起炎菌として分離頻度が高く, 予後も不良な *Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) に対する抗菌力の強さも重要な条件となる。このような条件を満たす薬剤の 1 つとして meropenem (MEPM), imipenem (IPM) といったカルバペネム薬が挙げられ, 実際の治療においても有用な薬剤として用いられている。カルバペネム薬はその強

力な殺菌活性から、単独処方でも従来の β -lactam薬とアミノ配糖体などの併用療法に匹敵する治療成績をあげたとの報告もある⁶⁾。しかしながら、カルバペネム薬と他剤の併用がカルバペネム薬単独の場合を上回る薬効を発揮するとの報告⁷⁻¹⁰⁾が少なくないことと、抗菌薬療法の良否が予後を左右しかねないという敗血症治療の実状を考慮すると、安全性を確保できる限り、もっとも強力な治療手段を選択すべきであり、その1つとしてカルバペネム薬と他剤の併用療法は非常に重要な治療法に位置づけられる。

今回われわれは、敗血症のempiric therapyにおけるより優れた抗菌薬療法の方向性を探る目的で、特に造血管疾患患者の血液から敗血症の起炎菌として分離された各種臨床分離株に対するMEPM, IPM, amikacin (AMK) および sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) の抗菌力および殺菌力を検討すると同時に、カルバペネム薬と他の2剤の併用効果について検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

1994年から1997年に東京医科大学第一内科に入院した造血管疾患患者の血液より敗血症の起炎菌として分離された各種臨床分離株30株を用いた。

2. 使用薬剤

MEPM (住友製薬), IPM, AMK (和光純薬工業), SBT/ABPC (SBT:ABPC=1:2, ファイザー製薬) を用いた。なお、IPMは、住友製薬総合研究センターにおいて市販のimipenem/cilastatin (IPM/CS, 萬有製薬) から単離精製したものを使用した。また、MICなどのデータにおけるSBT/ABPCの濃度表示は、合剤の濃度として示した。

3. 抗菌力および殺菌力の測定

坪井, 外山の方法に準じて行った¹¹⁾。すなわち、測定培地としては、Mueller Hinton broth (MHB: DIFCO) を用い、特に *Streptococcus* 属の場合は無菌脱繊維馬血液 (日本生物材料センター) を5%添加して用いた。Broth macrodilution法 (試験培地容量: 1 mL) を用い、倍数希釈系列で作製した抗生物質含有測定培地に初期接種菌量が 1×10^6 CFU/mLとなるように試験菌を接種し、好気条件下 (*Streptococcus* 属の場合は、5% CO₂ 下) 37°C で培養を開始した。培養開始24時間後、肉眼観察で菌の増殖による濁りが認められない薬剤の最低濃度をMICとした。*Streptococcus* 属の場合は、血液添加培地の使用により肉眼判定ができないため、培養開始24時間後に全試験液を採取し、その1/1,000希釈液を1 μ Lずつ無菌脱繊維馬血液を5%添加したMueller Hinton medium (MHA: DIFCO) に塗抹し、37°C で一夜培養後コロニー数をカウントし、コロニー数が10 CFU未満 (すなわち試験液中の菌数が 10^7 CFU/mL未満) となる薬剤の最低濃度をMICとした。また、培養開始6時間後および24時間後に各試験液 (24時間後は

MIC濃度以上の各試験液) 1 μ LをMHA (*Streptococcus* 属の場合は無菌脱繊維馬血液を5%添加したMHA) に塗抹し、37°C で一夜培養後コロニー数をカウントし、初期接種菌量の99.9%を殺菌した薬剤の最低濃度をそれぞれ6 h-MBCおよび24 h-MBCとした。また、結果の考察における評価基準としては、MIC, 6 h-MBCおよび24 h-MBCが6.25 μ g/mL以下 (SBT/ABPCは12.5 μ g/mL以下) の場合は抗菌力 (殺菌力) が強いとし、同じく12.5 μ g/mL以上 (SBT/ABPCは25 μ g/mL以上) の場合は抗菌力 (殺菌力) が弱いとした。

4. チェッカーボード法による併用効果の検討

カルバペネム薬と他剤の併用効果は、日本化学療法学会標準のMIC測定法¹²⁾に準じた寒天平板希釈法にもとづき、チェッカーボード法により検討した。測定培地は、MHAを用い、*Streptococcus* 属の場合はMHAに無菌脱繊維馬血液を5%添加して用いた。併用効果の評価は、最小FIC indexを基準とし、最小FIC index ≤ 0.5 を相乗効果、 $0.5 < \text{最小 FIC index} \leq 1.0$ を相加効果、 $1.0 < \text{最小 FIC index} \leq 2.0$ を不関、 $2.0 < \text{最小 FIC index}$ を拮抗とした。FIC indexの算出は下記の計算式を用いて算出した。

$$\text{FIC index} = (\text{薬剤 A の併用時 MIC} / \text{薬剤 A の単独時 MIC}) + (\text{薬剤 B の併用時 MIC} / \text{薬剤 B の単独時 MIC})$$

II. 結果

1. 抗菌力および殺菌力

造血管疾患患者の血液から敗血症の起炎菌として分離された各種臨床分離株19菌株に対するMEPM, IPM, AMKおよびSBT/ABPCの抗菌力 (MIC), 薬剤処理後6時間 (6 h-MBC) および24時間 (24 h-MBC) での殺菌力を測定し、その結果をTables 1~4に示した。

Escherichia coli および *Klebsiella pneumoniae* の各2菌株に対しては、MEPMがもっとも高い抗菌活性 (MIC ≤ 0.05 μ g/mL) を示し、次いでIPM (MIC ≤ 0.39 μ g/mL), AMK (MIC ≤ 6.25 μ g/mL) の順に高い活性が認められた。一方SBT/ABPCは、4株中3菌株に対してMICが25 μ g/mL以上と弱い抗菌力しか示さず、それら菌株に対しては6 h-MBCおよび24 h-MBCも25 μ g/mL以上と殺菌力も弱かった。MEPMおよびIPMの6 h-MBCおよび24 h-MBCは *K. pneumoniae* TM-2532株に対するIPMの6 h-MBC (12.5 μ g/mL) を除くとすべて1.56 μ g/mL以下と優れた殺菌効果が認められた。また、AMKの6 h-MBCおよび24 h-MBCも1.56 μ g/mL~6.25 μ g/mLと比較的優れた殺菌力が示された (Table 1)。

検討した緑膿菌6菌株の薬剤感受性パターンは菌株により大きく異なった。薬剤感受性にしたがって菌株を分類すると、カルバペネム薬2剤とAMKに感性 (MIC ≤ 6.25 μ g/mL) を示す株 (TM-2844株, TM-728株およびTM-6067株)、カルバペネム薬には耐性 (MIC

≥12.5 μg/mL) で AMK には感性の株 (TM-5623 株および TM-5619 株), AMK に耐性でカルバペネム薬に感性を示す株 (TM-5334 株) の 3 タイプに分類された。カルバペネム薬および AMK の 24 h-MBC は, TM-

6067 株に対する AMK の場合 (8 MIC) を除くとすべて 2 MIC 以下であったが, 6 h-MBC は菌株により, MIC を大きく上回るものも認められた (Table 2)。

Staphylococcus epidermidis およびその他の coagu-

Table 1. MIC, 6 h-MBC and 24 h-MBC of antibiotics against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*¹⁾

Organism	Strain	Antibiotics ²⁾	MIC (μg/mL)	6 h-MBC (μg/mL)	(6 h-MBC/MIC)	24 h-MBC (μg/mL)	(24 h-MBC/MIC)
<i>E. coli</i>	TM-2655	MEPM	≤0.013	0.39	(≥32)	0.025	(≥2)
		IPM	0.1	0.78	(8)	0.2	(2)
		AMK	1.56	3.13	(2)	3.13	(2)
		SBT/ABPC	50	50	(1)	50	(1)
	TM-7104	MEPM	0.025	≤0.013	(≤0.5)	0.025	(1)
		IPM	0.1	0.1	(1)	0.1	(1)
		AMK	6.25	3.13	(0.5)	6.25	(1)
		SBT/ABPC	25	25	(1)	25	(1)
<i>K. pneumoniae</i>	TM-2532	MEPM	0.05	1.56	(32)	0.05	(1)
		IPM	0.39	12.5	(32)	0.39	(1)
		AMK	0.78	1.56	(2)	1.56	(2)
		SBT/ABPC	25	400	(16)	25	(1)
	TM-4196	MEPM	0.025	0.025	(1)	0.1	(4)
		IPM	0.1	0.39	(4)	0.39	(4)
		AMK	1.56	1.56	(1)	1.56	(1)
		SBT/ABPC	12.5	12.5	(1)	12.5	(1)

¹⁾Macrodilution broth method

²⁾MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Table 2. MIC, 6 h-MBC and 24 h-MBC of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*¹⁾

Organism	Strain	Antibiotics ²⁾	MIC (μg/mL)	6 h-MBC (μg/mL)	(6 h-MBC/MIC) ³⁾	24 h-MBC (μg/mL)	(24 h-MBC/MIC) ³⁾
<i>P. aeruginosa</i>	TM-2844	MEPM	1.56	50	(32)	3.13	(2)
		IPM	3.13	100	(32)	6.25	(2)
		AMK	0.78	6.25	(8)	1.56	(2)
		SBT/ABPC	200	>400	(>2)	200	(1)
	TM-728	MEPM	6.25	6.25	(1)	6.25	(1)
		IPM	6.25	>400	(>64)	6.25	(1)
		AMK	0.78	12.5	(16)	0.78	(1)
		SBT/ABPC	>400	>400	(ND)	>400	(ND)
	TM-5334	MEPM	1.56	1.56	(1)	1.56	(1)
		IPM	1.56	1.56	(1)	3.13	(2)
		AMK	12.5	12.5	(1)	25	(2)
		SBT/ABPC	>400	>400	(ND)	>400	(ND)
	TM-5623	MEPM	12.5	>400	(>32)	12.5	(1)
		IPM	12.5	200	(16)	12.5	(1)
		AMK	0.78	3.13	(4)	1.56	(2)
		SBT/ABPC	>400	>400	(ND)	>400	(ND)
	TM-5619	MEPM	12.5	50	(4)	12.5	(1)
		IPM	12.5	6.25	(0.5)	12.5	(1)
		AMK	0.78	3.13	(4)	1.56	(2)
		SBT/ABPC	>400	400	(<1)	>400	(ND)
	TM-6067	MEPM	0.78	400	(512)	1.56	(2)
		IPM	1.56	>400	(>256)	3.13	(2)
		AMK	1.56	12.5	(8)	12.5	(8)
		SBT/ABPC	400	>400	(>1)	400	(1)

¹⁾Macrodilution broth method

²⁾MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

³⁾ND: not determined

lase-negative staphylococci (CNS) の各 3 菌株に対する抗菌力では IPM (MIC \leq 0.39 μ g/mL) がもっとも優れ、次いで MEPM (MIC \leq 1.56 μ g/mL), SBT/ABPC (MIC \leq 3.13 μ g/mL), AMK (MIC \leq 12.5 μ g/mL) の順に優れた抗菌活性を示した。 β -lactam 薬 3 剤の 24 h-MBC はいずれの菌株に対しても 6.25 μ g/mL 以下と比較的優れたものであったが、グラム陰性菌の場合とは異なり AMK では、すべての株に対して 25 μ g/mL 以上とその殺菌力の弱さが示された。6 h-MBC では菌株により MIC を大きく上回るものも認められたが、MEPM あるいは IPM のいずれかがもっとも優れた殺菌活性を示した。AMK は 24 h-MBC の場合と同様、すべての株に対して 12.5 μ g/mL 以上と短時間殺菌力の弱さが示された (Table 3)。

Streptococci 3 菌株に対する抗菌力では、 β -lactam 薬 3 剤が優れており、特にカルバペネム薬 2 剤の MIC は 0.013 μ g/mL 以下と非常に優れたものであった。これら 3 剤は、24 h-MBC も MIC と同様に優れたものであったが、6 h-MBC は、TM-4013 株に対する IPM の場合を除いてすべて 12.5 μ g/mL 以上 (SBT/ABPC は 25 μ g/mL 以上) と短時間殺菌力が弱いことが示された (Table 4)。

2. 併用効果

同じく敗血症患者由来の各種臨床分離株 30 菌株に対するカルバペネム薬の AMK あるいは SBT/ABPC との併用効果をチェッカーボード法を用いて検討した (Tables 5~11)。

E. coli 3 菌株および *K. pneumoniae* 5 菌株に対する併用効果は、いずれの薬剤の併用においても相加効果あるいは不関であり、MEPM と SBT/ABPC の併用がもっとも優れた成績を示した。相乗効果および拮抗は認められなかった (Tables 5, 9)。

緑膿菌 8 菌株に対しては、MEPM と AMK の併用により 8 株中 7 株で相乗効果が認められ、残りの 1 株でも相加効果が認められた。これに対し、IPM と AMK の併用では相乗効果を示す株は認められず、5 株で相加効果、残りの 3 株では不関であった。カルバペネム薬と SBT/ABPC との併用では、SBT/ABPC の MIC が求められた 2 株において、MEPM, IPM とともに相乗効果が認められた (Tables 6, 10)。

S. epidermidis 5 菌株およびその他の CNS 4 菌株に対しては、MEPM および IPM とともに AMK との併用では相乗あるいは相加効果、SBT/ABPC との併用では CNS の 1 株で相乗効果、その他の 8 株で相加効果が認

Table 3. MIC, 6 h-MBC and 24 h-MBC of antibiotics against *Staphylococcus epidermidis* and the other coagulase-negative staphylococci¹⁾

Organism	Strain	Antibiotics ²⁾	MIC (μ g/mL)	6 h-MBC (μ g/mL)	(6 h-MBC/MIC)	24 h-MBC (μ g/mL)	(24 h-MBC/MIC)
<i>S. epidermidis</i>	TM-5303	MEPM	1.56	>100	(>64)	3.13	(2)
		IPM	0.39	12.5	(32)	1.56	(4)
		AMK	12.5	>400	(>32)	>400	(>32)
		SBT/ABPC	3.13	200	(64)	3.13	(1)
	TM-5321	MEPM	0.1	>25	(>256)	0.1	(1)
		IPM	\leq 0.013	3.13	(\geq 256)	0.2	(\geq 16)
		AMK	6.25	>400	(>64)	400	(64)
		SBT/ABPC	1.56	400	(256)	3.13	(2)
	TM-6262	MEPM	0.1	0.1	(1)	0.1	(1)
		IPM	0.025	\leq 0.013	(\leq 0.5)	0.025	(1)
		AMK	1.56	12.5	(8)	>25	(>16)
		SBT/ABPC	0.2	12.5	(64)	0.2	(1)
Other CNS	AT	MEPM	0.78	1.56	(2)	6.25	(8)
		IPM	0.2	0.2	(1)	0.78	(4)
		AMK	6.25	200	(32)	200	(32)
		SBT/ABPC	1.56	1.56	(1)	1.56	(1)
	TW-1	MEPM	0.39	1.56	(4)	1.56	(4)
		IPM	0.1	25	(256)	1.56	(16)
		AMK	0.78	>25	(>32)	25	(32)
		SBT/ABPC	0.39	12.5	(32)	0.39	(1)
	TW-2	MEPM	0.39	1.56	(4)	0.78	(2)
		IPM	0.1	1.56	(16)	0.39	(4)
		AMK	1.56	>25	(>16)	25	(16)
		SBT/ABPC	1.56	1.56	(1)	1.56	(1)

¹⁾ Macrodilution broth method

²⁾ MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

Table 4. MIC, 6 h-MBC and 24 h-MBC of antibiotics against streptococci¹⁾

Organism	Strain	Antibiotics ²⁾	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	6 h-MBC ($\mu\text{g/mL}$)	(6 h-MBC/MIC) ³⁾	24 h-MBC ($\mu\text{g/mL}$)	(24 h-MBC/MIC) ³⁾
Streptococci	TM-4066	MEPM	≤ 0.013	>25	(ND)	≤ 0.013	(ND)
		IPM	≤ 0.013	25	($\geq 2,048$)	0.025	(≥ 2)
		AMK	25	50	(2)	25	(1)
		SBT/ABPC	0.1	>25	(>256)	0.2	(2)
	TM-6473	MEPM	≤ 0.013	>25	(ND)	≤ 0.013	(ND)
		IPM	≤ 0.013	25	($\geq 2,048$)	0.025	(≥ 2)
		AMK	12.5	12.5	(1)	25	(2)
		SBT/ABPC	0.1	>25	(>256)	0.2	(2)
	TM-4013	MEPM	≤ 0.013	12.5	($\geq 1,024$)	0.025	(≥ 2)
		IPM	≤ 0.013	0.78	(≥ 64)	≤ 0.013	(ND)
		AMK	50	25	(0.5)	50	(1)
		SBT/ABPC	≤ 0.013	25	($\geq 2,048$)	0.05	(≥ 4)

¹⁾ Macrodilution broth method²⁾ MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin³⁾ ND: not determinedTable 5. Combined effect of carbapenems and other antibiotics against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in checkerboard titration assay

Organism	Strain	MIC ^{1,2)} ($\mu\text{g/mL}$)				Combined effect ³⁾							
		MEPM	IPM	AMK	SBT/ABPC	MEPM + AMK		IPM + AMK		MEPM + SBT/ABPC		IPM + SBT/ABPC	
						FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect
<i>E. coli</i>	TM-2655	0.013	0.1	0.78	25	1.0156	Ind	1.0156	Ind	1.0005	Ind	1.0005	Ind
	TM-4004	0.025	0.1	0.78	12.5	0.5625	Add	1.0000	Add	0.7500	Add	0.7500	Add
	TM-7104	0.025	0.1	1.56	12.5	1.0078	Ind	1.0313	Ind	0.7500	Add	1.0010	Ind
<i>K. pneumoniae</i>	TM-2532	0.025	0.1	0.78	25	0.5313	Add	0.7500	Add	0.7500	Add	0.6250	Add
	TM-4196	0.025	0.1	0.78	6.25	1.0156	Ind	1.0156	Ind	1.0000	Add	1.0000	Add
	TM-4673	0.025	0.1	0.78	6.25	1.0156	Ind	1.0156	Ind	0.7500	Add	0.7500	Add
	TM-6162	0.025	0.1	0.78	25	1.0000	Add	1.0000	Add	0.7500	Add	1.0000	Add
	TM-4009	0.025	0.1	0.78	6.25	1.0000	Add	1.0156	Ind	1.0000	Add	1.0000	Add

¹⁾ Agar dilution method²⁾ MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin³⁾ Syn: synergism (FIC index ≤ 0.5), Add: addition ($0.5 < \text{FIC index} \leq 1.0$), Ind: indifference ($1.0 < \text{FIC index} \leq 2.0$)Table 6. Combined effect of carbapenems and other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in checkerboard titration assay

Organism	Strain	MIC ^{1,2)} ($\mu\text{g/mL}$)				Combined effect ³⁾							
		MEPM	IPM	AMK	SBT/ABPC	MEPM + AMK		IPM + AMK		MEPM + SBT/ABPC		IPM + SBT/ABPC	
						FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect
<i>P. aeruginosa</i>	TM-2844	3.13	3.13	1.56	400	0.2500	Syn	1.0010	Ind	0.5000	Syn	0.3750	Syn
	TM-728	6.25	1.56	3.13	>400	0.3750	Syn	0.5625	Add	ND		ND	
	TM-12800	25	12.5	25	>400	0.2500	Syn	0.5002	Add	ND		ND	
	TM-5334	1.56	1.56	50	>400	0.1875	Syn	0.7500	Add	ND		ND	
	TM-5623	12.5	12.5	1.56	>400	0.3750	Syn	1.0002	Ind	ND		ND	
	TM-5619	12.5	12.5	1.56	>400	0.5156	Add	0.6250	Add	ND		ND	
	TM-5915	25	25	6.25	>400	0.5000	Syn	1.0001	Ind	ND		ND	
	TM-6067	1.56	1.56	3.13	400	0.3125	Syn	1.0000	Add	0.5000	Syn	0.5000	Syn

¹⁾ Agar dilution method²⁾ MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin³⁾ Syn: synergism (FIC index ≤ 0.5), Add: addition ($0.5 < \text{FIC index} \leq 1.0$), Ind: indifference ($1.0 < \text{FIC index} \leq 2.0$)⁴⁾ ND: not determined

められ、MEPMとAMKの併用においてもっとも優れた結果が得られた (Table 7)。

Enterococcus faecalis 2 菌株に対しては、SBT/ABPCとの併用でMEPM、IPMともに1株で相乗、他の1株で相乗効果が認められた (Table 8)。

Streptococci 3 菌株に対しては、MEPM、IPMとも

にAMKとの併用では相乗効果あるいは不関、SBT/ABPCとの併用ではすべての株に対して相乗効果が認められた (Table 8)。

III. 考 察

造血管疾患は好中球の減少を伴うことが多く、その合併症としてもっとも多く認められるのが敗血症である。

Table 7. Combined effect of carbapenems and other antibiotics against *Staphylococcus epidermidis* and the other CNS in checkerboard titration assay

Organism	Strain	MIC ^{1,2} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				Combined effect ³							
		MEPM	IPM	AMK	SBT/ABPC	MEPM + AMK		IPM + AMK		MEPM + SBT/ABPC		IPM + SBT/ABPC	
						FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect
<i>S. epidermidis</i>	TM-4441	25	50	12.5	6.25	0.5000	Syn	0.5000	Syn	0.5020	Add	0.7500	Add
	TM-5303	1.56	0.2	12.5	1.56	0.5020	Add	0.5010	Add	0.5625	Add	0.6250	Add
	TM-5321	0.1	0.013	6.25	0.39	0.5313	Add	1.0000	Add	0.6250	Add	1.0000	Add
	TM-6262	0.1	0.013	1.56	0.1	0.5313	Add	0.7500	Add	0.6250	Add	0.7500	Add
	TM-6309	25	50	12.5	6.25	0.3750	Syn	0.5000	Syn	0.5020	Add	0.7500	Add
Other CNS	AT	1.56	0.05	6.25	0.39	0.5000	Syn	0.5625	Add	1.0000	Add	1.0000	Add
	TW	0.39	0.025	0.2	1.56	0.5078	Add	0.7500	Add	0.5000	Syn	0.5000	Syn
	MO	50	50	12.5	6.25	0.0332	Syn	0.5001	Add	0.5005	Add	0.5039	Add
	YT	6.25	0.78	12.5	6.25	0.3750	Syn	0.5010	Add	0.5625	Add	0.5156	Add

¹Agar dilution method

²MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

³Syn: synergism (FIC index ≤ 0.5), Add: addition ($0.5 < \text{FIC index} \leq 1.0$), Ind: indifference ($1.0 < \text{FIC index} \leq 2.0$)

Table 8. Combined effect of carbapenems and other antibiotics against *Enterococcus faecalis* and streptococci in checkerboard titration assay

Organism	Strain	MIC ^{1,2} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				Combined effect ^{3,1}							
		MEPM	IPM	AMK	SBT/ABPC	MEPM + AMK		IPM + AMK		MEPM + SBT/ABPC		IPM + SBT/ABPC	
						FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect	FIC index	effect
<i>E. faecalis</i>	YY	50	6.25	>400	6.25	ND		ND		0.6250	Add	0.5313	Add
	TM-4048	25	6.25	>400	12.5	ND		ND		0.2813	Syn	0.5000	Syn
Streptococci	TM-4066	0.013	0.013	50	0.1	0.7500	Add	0.5039	Add	0.7500	Add	0.5313	Add
	TM-6473	0.013	0.006	6.25	0.2	0.7500	Add	0.6250	Add	0.5313	Add	0.5313	Add
	TM-4013	0.013	0.013	50	0.05	1.0010	Ind	1.0010	Ind	0.5625	Add	0.7500	Add

¹Agar dilution method

²MEPM: meropenem, IPM: imipenem, AMK: amikacin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

³Syn: synergism (FIC index ≤ 0.5), Add: addition ($0.5 < \text{FIC index} \leq 1.0$), Ind: indifference ($1.0 < \text{FIC index} \leq 2.0$)

⁴ND: not determined

Table 9. Summary of combined effect of carbapenems and other antibiotics against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

	No. of strains			
	MEPM + AMK	IPM + AMK	MEPM + SBT/ABPC	IPM + SBT/ABPC
Total strains tested	8	8	8	8
Synergism	0	0	0	0
Addition	4	3	7	6
Indifference	4	5	1	2
Antagonism	0	0	0	0
Not determined	0	0	0	0

よって敗血症の克服は造血器疾患の治療成績を向上させるために非常に重要な要素となる。1994年より1997年の4年間に東京医科大学第一内科入院造血器疾患患者の血液から分離された菌にはCNSを中心とするグラム陽性菌および緑膿菌の分離例が多く、以前に分離率の高かった緑膿菌以外のグラム陰性桿菌は少なかった(Table 12)。したがって当施設における敗血症の empiric therapy では、CNSを含めたグラム陽性菌および緑膿菌を含めたグラム陰性菌をカバーできる幅広いスペクトラムをもつ薬剤の適用が必要と考えられた。

本研究においては敗血症の empiric therapy における

治療薬としてのカルバペネム薬 (MEPM および IPM), アミノ配糖体 (AMK) および β -lactamase 阻害剤配合ペニシリン薬 (SBT/ABPC) の有用性を確認することを目的とし、造血器疾患患者の血液から敗血症の起炎菌として分離された各種臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力、殺菌力および併用効果の検討を行った。殺菌力の評価においては、実際の治療における抗生物質の血中濃度推移をより反映した殺菌力の評価が可能と考えられる 6 h-MBC (短時間殺菌力)^{3,4,11)} を評価項目に加えた。

E. coli および *K. pneumoniae* に対しては、MEPM および IPM が特に優れた抗菌力を示し、AMK も比較

Table 10. Summary of combined effect of carbapenems and other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

	No. of strains			
	MEPM + AMK	IPM + AMK	MEPM + SBT/ABPC	IPM + SBT/ABPC
Total strains tested	8	8	8	8
Synergism	7	0	2	2
Addition	1	5	0	0
Indifference	0	3	0	0
Antagonism	0	0	0	0
Not determined	0	0	6	6

Table 11. Summary of combined effect of carbapenems and other antibiotics against CNS, *Enterococcus faecalis* and streptococci

	No. of strains			
	MEPM + AMK	IPM + AMK	MEPM + SBT/ABPC	IPM + SBT/ABPC
Total strains tested	14	14	14	14
Synergism	5	2	2	2
Addition	6	9	12	12
Indifference	1	1	0	0
Antagonism	0	0	0	0
Not determined	2	2	0	0

Table 12. Clinical strains isolated from blood of septic patients with hematologic disease in Tokyo medical university

Organism	No. of strains				
	1994	1995	1996	1997	total
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5	2	4	13
CNS	3	7	10	5	25
Streptococci	4	0	3	4	11
Enterococci	1	0	4	0	5
Other gram-positive cocci	1	4	1	1	7
<i>Escherichia coli</i>	1	0	1	0	2
<i>Enterobacter</i> spp.	2	0	1	0	3
<i>Klebsiella</i> spp.	3	0	2	0	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	4	6	2	18
<i>Salmonella</i> spp.	0	0	0	0	0
<i>Proteus</i> spp.	1	0	0	0	1
<i>Bacteroides</i> spp.	0	0	0	0	0
Other gram-negative bacilli	0	1	1	2	4
Fungi	2	2	1	1	6
Polymicrobial infection	4 ¹⁻⁴⁾	1 ⁵⁾	4 ⁶⁻⁹⁾	0	0

¹ CNS + Streptococcus, ² *P. aeruginosa* + CNS, ³ *Klebsiella* sp. + *Burkholderia cepacia*, ⁴ *Klebsiella* sp. + *Citrobacter* sp., ⁵ Streptococcus + Enterococcus, ⁶ Gram-negative bacillus + *Klebsiella* sp., ⁷ Micrococcus + *S. aureus*, ⁸ Enterococcus + CNS, ⁹ Enterococcus + gram-positive bacillus

的優れた薬効を示した (Tables 1, 5)。また、今回短時間殺菌力を評価する目的で検討した 6 h-MBC の結果からこれら薬剤の *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する殺菌活性が高いことが示された (Table 1)。今回得られた結果からも明らかであるが、*E. coli* および *K. pneumoniae* を含めた腸内細菌に対する MEPM の抗菌力は、IPM を大きく上回ることが知られており¹³⁻¹⁶⁾、この抗菌活性の差異は *E. coli* での検討の結果から、主に両剤のペニシリン結合蛋白質 (PBPs) に対する阻害活性の差異に起因するものと考えられている¹⁷⁾。

一方 SBT/ABPC は、今回検討した *E. coli* および *K. pneumoniae* の一部の菌株に対しては、MIC が 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と弱い抗菌力しか有さず (Tables 1, 5)、これら菌株に類した起炎菌による感染症例に対する SBT/ABPC 単独での治療は困難なものと考えられ、他剤との併用療法の必要性が示唆された。また、今回検討した SBT/ABPC とカルバペネム薬の併用においては、相加効果を示す菌株が大半を占めたことから (Tables 5, 9)、SBT/ABPC とカルバペネム薬の併用が *E. coli* および *K. pneumoniae* 感染症の治療において有用であることが示唆された。また、AMK はカルバペネム薬と同様に単独でも優れた抗菌力を示したが (Tables 1, 5)、一部の菌株ではカルバペネム薬との併用において相加効果が認められ (Tables 5, 9)、両剤の併用による薬効の向上が期待された。Ferrara⁹⁾は、*E. coli* および *Klebsiella* spp. に対するカルバペネム薬 (MEPM および IPM) との併用において piperacillin, gentamicin および AMK が相乗効果あるいは相加効果を示したと報告しており、このことから *E. coli* および *K. pneumoniae* 感染症に対するカルバペネム薬のペニシリン薬あるいはアミノ配糖体との併用療法が有用であるものと考えられた。

緑膿菌の薬剤感受性は菌株によって大きく異なり、カルバペネム耐性あるいは AMK 耐性を示す株 (MIC \geq 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) も認められた (Tables 2, 6)。また、カルバペネム薬に高い感受性を示す株においても 6 h-MBC の値が MIC と比べて著しく高いものも認められ (Table 2)、このような菌株やカルバペネム耐性株が原因菌となる症例に対してはカルバペネム薬単独の治療において十分な薬効が得難い可能性も考えられた。このような難治症例に対する治療手段としてはカルバペネム薬の大量投与あるいは他剤との併用など、より強力な治療効果が得られる方法を選ぶ必要があると考えられる。そこで、6 h-MBC の検討に用いた 6 菌株にカルバペネム薬に対する感受性がより低い 2 菌株 (TM-12800 および TM-5915) を加えて、チェッカーボード法による併用効果の検討を行った。その結果、MEPM と AMK の併用では臨床的に実現可能と考えられる濃度域ですべての菌株に対して相乗あるいは相加効果が認められたが、IPM と AMK の併用では相乗効果を示す株は認められ

ず、8 株中 3 株では併用による薬効の向上がまったく認められなかった (Tables 6, 10)。この結果から、緑膿菌に対する MEPM と AMK の併用効果が IPM と AMK の併用効果を大きく上回ることが示唆された。同様のアミノ配糖体との併用効果の差異が MEPM と panipenem (PAPM) の間にも認められ (MEPM > PAPM)、かつ AMK 以外に tobramycin, arbekacin, netilmicin など他のアミノ配糖体との併用においても確認されていることから^{10,18,21)}、MEPM と他のカルバペネムでは緑膿菌に対するアミノ配糖体との併用効果に差があるものと考えられた。

特に緑膿菌による敗血症では予後が悪く、初期の治療薬剤の選択が非常に重要であることから、今回確認されたカルバペネム間の併用効果の違いに関する知見はより適切な薬剤を選択する上で非常に重要な情報と考えられる。このようなカルバペネム薬間の差が生じる原因については現在検討中であるが、MEPM と IPM では、緑膿菌の PBPs に対する親和性および外膜透過性において明確な違いがあることがすでに明らかにされており、このような違いがアミノ配糖体との併用効果の差異に反映されている可能性が考えられる^{19,20)}。

近年、造血管疾患患者における敗血症の原因菌として増加傾向のある *S. epidermidis* およびその他の CNS に対しては、一部の菌株 (Table 7) を除き β -lactam 薬 3 剤が MIC および 24 h-MBC については優れた効果を示したが、6 h-MBC を見ると 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (SBT/ABPC は 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) の高い値を示す株 (TM-5303, TM-5321 および TW-1) も認められ、これら β -lactam 薬の薬効が短時間殺菌力の点では必ずしも十分ではない場合もあることが示唆されたことは臨床使用上注意を要する点である (Table 3)。これらの菌株に対する併用効果を検討した結果、いずれの併用においても臨床的に実現可能と考えられる濃度域で相加効果以上の併用効果が認められたことから、カルバペネム薬と AMK あるいは SBT/ABPC の併用が有用であることが示唆された (Table 7)。

同じく近年造血管疾患合併敗血症から分離される頻度の多い streptococci に対する β -lactam 薬 3 剤の効果は、MIC および 24 h-MBC に関しては非常に優れたものであったが、6 h-MBC は大部分が 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 (SBT/ABPC は 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) であったことから、短時間殺菌力の点では必ずしも十分な効果を示さないことが示唆された (Table 4)。Streptococci に対する併用効果の検討では、カルバペネム薬と AMK の併用に比べてカルバペネム薬と SBT/ABPC の併用の方がやや優れた結果が得られた (Table 8)。単独での抗菌力においても SBT/ABPC の方が AMK より優れていることから streptococci に対する併用ではカルバペネム薬と SBT/ABPC の併用がより高い薬効を期待できるものと考え

られた。また、*Enterococcus faecalis* に対する併用においても、カルバペネム薬と SBT/ABPC の併用により薬効の向上を期待し得ることが示された (Table 8)。

以上、各薬剤単独での抗菌力および併用効果に関する本検討の結果から考察する限りにおいては、*E. coli* あるいは *K. pneumoniae* が起炎菌である敗血症の治療にはカルバペネム薬、特に MEPM の単独投与、あるいはカルバペネム薬と AMK あるいは SBT/ABPC の併用療法は有用と考えられた。また、緑膿菌による感染症例には MEPM と AMK の併用が効果的と考えられ、CNS あるいは streptococci が起炎菌である場合にはカルバペネム薬あるいは SBT/ABPC の単独またはカルバペネム薬と AMK あるいは SBT/ABPC の併用療法は優れた効果を期待できると考えられた。

今回検討した各種臨床分離株に対する各薬剤の抗菌力、殺菌力は菌種、菌株によって多様であったものの、ほとんどの菌株に対しては検討したいずれかの薬剤が比較的高い薬効を示したことから適切な薬剤選択により効果的な治療が可能と考えられた。しかしながら、起炎菌がわからないまま投薬を開始する empiric therapy を考えるとカルバペネム薬のように広域スペクトラムを有する薬剤でさえ、1 剤に依存しての単独抗菌薬療法では起炎菌の感受性と薬剤の抗菌力が噛み合わず、十分な薬効が得られないケースも少なくないことは本検討の結果からも明らかであった。よって、早急な症状改善が必要な重症例に対する empiric therapy では特に併用による抗菌スペクトラムの拡大および抗菌活性の向上を図る必要性が高いものと考えられた。さらに、チェッカーボード法で得られた併用効果の強弱も併用による薬効向上を判断する基準としては重要であるが、併用により治療可能なスペクトラムを拡大するという empiric therapy における併用の第 1 目的からすると、拮抗が起こらない限りは併用効果の強弱にかかわらず薬剤併用のメリットは大きく、むしろ各薬剤の MIC が患者の体内で実現し得る濃度範囲であることの方が重要と考えられる。実際の治療にあたってどの薬剤を併用するかの判断は難しいが、症状からの感染部位の予測や敗血症起炎菌の年次変化の推移などを参考にして併用薬を選択すべきであろう。

また、著者らの既報告^{3,4,11)}と同様に本検討においては、薬剤の短時間殺菌力の評価指標として用いた 6h-MBC が、MIC や 24h-MBC に比べると高い値を示すことが多かった。実際に臨床で好中球減少症を伴う患者に使用される多くの抗菌薬は投与後数時間で有効濃度を下回るため、薬剤の投与後数時間の間に発揮される効果すなわち短時間殺菌力の強弱は治療効果に大きく影響するものと考えられる。長時間の作用条件で測定された MIC や MBC から期待されたほどの治療効果が得られない症例の背景には、今回各種の細菌で認められたよう

な MIC と短時間殺菌力との乖離が関与している可能性が高いものと考えられる。よって、いかに優れた抗菌薬であっても造血器疾患患者に合併する敗血症、特に好中球減少症を伴う場合は適正な併用療法あるいは頻回投与の必要があることも考慮されるべきであろう。

文 献

- 1) Bodey G P, Bolivar R, Fainstein V: Infectious complications in leukemic patients. *Semin Hematol.* 19: 193~226, 1982
- 2) Valdivieso M: Bacterial infection in haematological diseases. *Clin Haematol* 5: 229~248, 1976
- 3) 外山圭助: 血液疾患合併感染症の臨床。日本内科学会雑誌 80: 1485~1490, 1991
- 4) 外山圭助: 顆粒球減少症における感染症の対策。日本内科学会雑誌 81: 1876~1881, 1992
- 5) Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, et al.: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis.* 25: 551~573, 1997
- 6) Solberg C O, Sjrursen H: Safety and efficacy of meropenem in patients with septicemia: a randomised comparison with ceftazidime, alone or combined with amikacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 36 (Suppl. A): 157~166, 1995
- 7) 高橋公毅, 菅野治重: 緑膿菌の薬剤感受性と抗菌薬の併用効果について。 *Jpn. J. Chemother.* 47: 67~73, 1999
- 8) Wise R, Ashby J P, Andrew J M: The antibacterial activity of meropenem in combination with gentamicin or vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 24, (Suppl. A): 233~238, 1989
- 9) Ferrara A, Grassi G, Grassi F A, et al.: Bactericidal activity of meropenem and interactions with other antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 24 (Suppl. A): 239~250, 1989
- 10) 金澤勝則, 住田能弘: カルバペネム耐性緑膿菌に対するカルバペネム薬とアミノグリコシド薬の併用効果の検討。 *Jpn. J. Chemother.* 46 (Suppl. A): 217, 1998
- 11) 坪井千洋, 外山圭助: 顆粒球減少時における細菌感染症治療の基礎的検討。 *Jpn. J. Chemother.* 41: 512~519, 1993
- 12) 抗菌薬感受性測定法検討委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について *Jpn. J. Chemother.* 29: 76~79, 1981
- 13) 出口浩一, 古口昌美, 鈴木由美子, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する Meropenem の抗菌活性。 *Jpn. J. Antibiotics.* 49: 175~193, 1996
- 14) 西野武志, 多田央子, 大槻雅子, 他: Meropenem の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。 *Jpn. J. Chemother.* 40 (Suppl. 1): 50~66, 1992
- 15) Jones R N, Barry A L, Thornsberry C: *In-vitro* studies of meropenem. *J. Antimicrob. Chemother.* 24 (Suppl. A): 9~29, 1989
- 16) Inderlied C B, Lancero M G, Young L S: Bacteriostatic and bactericidal *in-vitro* activity of meropenem against clinical isolates, including *Mycobacterium avium* complex. *J. Antimicrob. Chemother.* 24 (Suppl. A): 85~99, 1989
- 17) Sumita Y, Fukasawa M: Potent activity of mero-

- penem against *Escherichia coli* arising from its simultaneous binding to penicillin-binding proteins 2 and 3. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 53~64, 1995
- 18) 金澤勝則, 上田 豊: 緑膿菌に対するメロペネムとアミカシンの併用効果の検討. *Jpn. J. Chemother.* 47: 520, 1999
- 19) Sumita Y, Fukasawa M, Okuda T: Comparison of two carbapenems, SM-7338 and imipenem: affinities for penicillin-binding proteins and morphological changes. *J. Antibiotics* 43: 314~320, 1990
- 20) Sumita Y, Fukasawa M: Meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 42: 47~56, 1996
- 21) Nakamura A, Yamada Y, Hosoda M, et al.: Synergistic effects of meropenem and panipenem in combination with other antibiotics to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Abstracts of 21st International Congress of Chemotherapy 71 (p.140), 1999

Experimental studies on chemotherapy with meropenem, imipenem, amikacin and sulbactam/ampicillin for sepsis in patients with hematologic diseases

Katsunori Kanazawa¹⁾ and Keisuke Toyama²⁾

¹⁾ Discovery Research Laboratories II, Sumitomo Pharmaceuticals Research Center, 3-1-98 Kasugade-naka, Konohana, Osaka 554-0022, Japan

²⁾ The 1st Department of Medicine, Tokyo Medical University

To investigate *in vitro* antimicrobial activities and bactericidal activities of meropenem (MEPM), imipenem (IPM), amikacin (AMK) and sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) against 19 clinical strains isolated from the blood of septic patients with hematologic diseases, MICs at 24 h and MBCs at 6 h (6 h-MBCs) or 24 h (24 h-MBCs) after the addition of antibiotics were determined. All strains tested showed relatively high susceptibility ($\text{MIC} \leq 1.56 \mu\text{g/mL}$) to some of the antimicrobials tested. Against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, MEPM ($\text{MIC} \leq 0.05 \mu\text{g/mL}$), IPM ($\text{MIC} \leq 0.39 \mu\text{g/mL}$) and AMK ($\text{MIC} \leq 6.25 \mu\text{g/mL}$) showed high antimicrobial activities, but the antimicrobial activities of SBT/ABPC ($12.5 \leq \text{MIC} \leq 50 \mu\text{g/mL}$) were low. Although two carbapenem-resistant strains ($\text{MIC} = 12.5 \mu\text{g/mL}$) and an AMK-resistant strain ($\text{MIC} = 12.5 \mu\text{g/mL}$) were observed, other three strains of *Pseudomonas aeruginosa* tested showed relatively high susceptibilities to these antibiotics. Against *Staphylococcus epidermidis*, the other coagulase-negative staphylococci (CNS) and streptococci, MEPM ($\text{MIC} \leq 1.56 \mu\text{g/mL}$), IPM ($\text{MIC} \leq 0.39 \mu\text{g/mL}$) and SBT/ABPC ($\text{MIC} \leq 3.13 \mu\text{g/mL}$) showed high antimicrobial activities. Since most of the 24 h-MBCs of antibiotics tested were equivalent to each MIC, it was suggested that exposure to the antibiotics at MIC for 24 h showed sufficiently high bactericidal activities. On the other hand, some of the 6 h-MBCs were much higher than each MIC. This result suggested that the antibiotics tested required higher concentrations than the MIC to show sufficient bactericidal activity against some isolates, in practical use. The combined effects of carbapenems and AMK or SBT/ABPC against 30 clinical strains isolated from septic patients were examined by checkerboard titration assay. Against *E. coli* and *K. pneumoniae*, the combination of MEPM and SBT/ABPC (addition: 7 strains, indifference: 1 strain in 8 strains tested), against *S. epidermidis* and the other CNS, the combination of MEPM and AMK (synergism: 5 strains, addition: 4 strains in 9 strains tested), *Enterococcus faecalis* and streptococci, the combination of carbapenem (MEPM or IPM) and SBT/ABPC (synergism: 1 strain, addition: 4 strains in 5 strains tested) showed the highest combined effect in this study. Interestingly, against *P. aeruginosa*, MEPM (synergism: 7 strains, addition: 1 strain in 8 strains tested) showed a greater combined effect than IPM (addition: 5 strains, indifference: 3 strains in 8 strains tested) in combination with AMK. As far as these results are analyzed, it is suggested that for sepsis caused by *E. coli* or *K. pneumoniae*, monotherapy with carbapenems, especially meropenem, or combination therapy with carbapenems and AMK or SBT/ABPC is effective. For pseudomonal infection, combination therapy with MEPM and AMK is effective. The findings also suggest that monotherapy with carbapenems or SBT/ABPC, or combination therapy with carbapenems and AMK or SBT/ABPC is suitable for bacterial infection caused by CNS or streptococci.