

Tazobactam/piperacillin の腸内細菌叢におよぼす影響

—4 菌種定着マウスにおける検討—

岩田 敏¹⁾・磯畑 栄一²⁾・金 慶彰²⁾・横田 隆夫²⁾・楠本 裕²⁾・佐藤 吉壮²⁾
 秋田 博伸²⁾・南里清一郎²⁾・老川 忠雄²⁾・小林 寅詰³⁾・砂川 慶介⁴⁾

¹⁾ 国立霞ヶ浦病院小児科*

²⁾ 慶応義塾大学医学部小児科教室

³⁾ 三菱油化ビーシーエル

⁴⁾ 国立東京第二病院小児科

(平成 7 年 11 月 7 日受付・平成 8 年 2 月 29 日受理)

新しい β -lactamase 阻害剤の tazobactam (TAZ) と注射用ペニシリン系抗生物質の piperacillin (PIPC) を 1: 4 (力価比) に配合した新しい注射用配合剤である tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) について 4 菌種定着マウスの腸内細菌叢におよぼす影響を検討し, PIPC 単独の場合と比較した。*Escherichia coli* 北研 M, *Enterococcus faecalis* 北研 M, *Bacteroides fragilis* GKP 0001, *Bifidobacterium breve* YIT 4006 の 4 菌種を腸管内に定着させた 4 菌種定着マウスに TAZ/PIPC 100 mg/kg を 1 日 1 回, 連続 5 日間筋肉内投与した結果, いずれの菌種も投与開始翌日より減少し, 3 日目以降は *E. faecalis* を除き検出限界以下となった。PIPC 100 mg/kg を同様の方法で投与した場合もほぼ同じ成績であった。薬剤最終投与 4 時間後の消化管各部 (胃, 小腸上部, 小腸中部, 小腸下部, 大腸) の内容物中の生菌数は, TAZ/PIPC, PIPC どちらの場合にも, 4 菌種共にすべての部位で薬剤投与群がコントロール群よりも低値を示した。投与開始翌日以後の糞便中および最終投与後の大腸内容物中の PIPC 濃度は, TAZ/PIPC 投与群が 8.30~75.3 $\mu\text{g/g}$ (検出限界以下の 1 検体を除く), PIPC 投与群が 3.62~32.4 $\mu\text{g/g}$ (検出限界以下の 1 検体を除く) であった。消化管各部内容物中の PIPC 濃度は TAZ/PIPC 群, PIPC 群共に小腸中部および小腸下部で高値を示した。TAZ/PIPC 投与群における糞便中および消化管各部内容物中の TAZ 濃度は 2 検体を除きいずれも検出限界以下であった。実験に使用した菌株に対する TAZ/PIPC および PIPC それぞれの 10^6 CFU/ml 接種における最小発育阻止濃度 (MIC) は *E. coli* 北研 M で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* 北研 M で 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *B. fragilis* GKP 0001 で 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *B. breve* YIT 4006 で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ および 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で, TAZ/PIPC, PIPC いずれの群においても薬剤の投与に伴い MIC が上昇する傾向は認められなかった。

Key words: tazobactam/piperacillin, piperacillin, β -lactamase 阻害剤, ペニシリン系抗生物質, 4 菌種定着マウス, 腸内細菌叢

最近の抗生物質の開発には目覚ましいものがあり, 感染症治療の強力な手段となっているが, 反面では抗生物質が常在細菌叢にも影響をおよぼし, 菌交代や副作用の発現などの予期せぬ結果を引き起こすこともまれではない。こうした問題に関連して我々は抗生物質の投与に伴う腸内細菌叢の変動に注目し, これまで種々の薬剤について検討してきたが^{1)~12)}, 今回新しい β -lactamase 阻害剤である tazobactam (TAZ) と注射用ペニシリン系抗生物質の piperacillin (PIPC) を力価配合比 1: 4 で配合した新しい注射用配合剤である tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) (Fig. 1) について, 4 菌種定着マウスにおける検討を行い, PIPC 単独の場合と比較したので報告する。使用した 4 菌種定着マウスは, ヒ

トの乳児期の腸内細菌叢を想定して乳児期の腸内細菌叢の主要構成菌種である *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve* の 4 菌種を無菌マウスの腸管内に定着させた gnotobiotte であり, 同一の腸内細菌叢が形成された条件下で, 抗菌薬の腸内細菌叢におよぼす影響を比較検討することが可能である¹⁾。

I. 対象および方法

1. 対象および投与方法

日本クレア社から購入した生後 4~6 週齢の雄の ICR 系 IQI 無菌マウスを用いて, *E. coli* 北研 M, *E. faecalis* 北研 M, *B. fragilis* GKP 0001, *B. breve* YIT 4006 を経口投与し腸管内に定着させた 4 菌種定着マウ

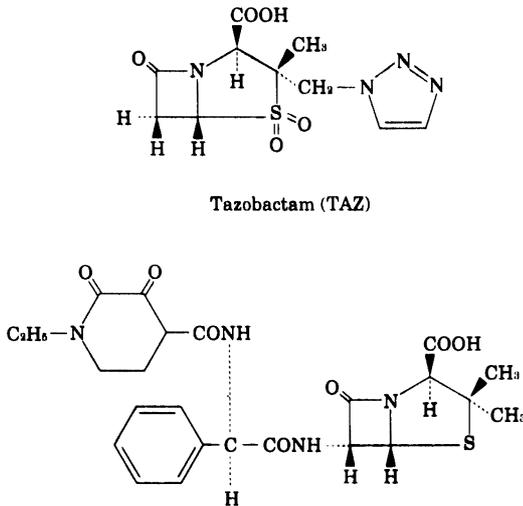


Fig. 1. Chemical structures of tazobactam and piperacillin.

スを作製し、TAZ/PIPC もしくは PIPC 100 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間筋肉内投与し、連日糞便中の生菌数を測定した。糞便採取は薬剤の投与直前、すなわち投与開始前および投与開始後は前回投与後 24 時間目に行った。また薬剤最終投与後 4 時間目にマウスを屠殺して、消化管各部（胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸）の内容物中の生菌数を測定した。

糞便中の希釈および 4 菌種の分離、同定、菌数測定は、光岡の方法¹³⁾に従って行った。使用した培地は Trypticase soy agar (BBL), DHL agar (Nissui), EF agar (Nissui), ウマ脱繊維血 5% 加 BL agar (Nissui), Anaero Columbia agar (BBL), BBE agar (Kyokuto) であった。消化管各部の細菌数の測定は、消化管各部を約 1 cm 切除し、内容物を無菌的に絞り出して、糞便中の細菌数の測定と同様の方法で行った。

マウスの飼育は TREXLER 型¹⁴⁾に多少改良を加えたニッコー社製のアイソレーター内で、原則として 1 ゲージ 1 匹宛の条件で、佐々木ら¹⁵⁾の方法と同様に行った。マウス無菌試験は Wagner の方法¹⁶⁾に準じて行った。

使用した各菌株は *E. coli* 北研 M および *E. faecalis* 北研 M は北里研究所から、*B. fragilis* GKP 0001 は岐阜大学微生物学教室から、*B. breve* YIT 4006 はヤクルト本社研究所から、それぞれ分与を受けたものである。

投与量については、マウスの場合 PIPC の血中半減期はヒトよりかなり短い尿中排泄率が低く¹⁷⁾、糞便中濃度が比較的高くなることから、小児における通常用量である 100 mg/kg を設定した。

2. 糞便および消化管内容物中の TAZ および PIPC 濃度の測定

氷冷下で糞便および消化管内容物 1 に対し、50 %

ethanol buffer (ethanol: 1/15M phosphate buffer = 1:1) を 4 倍量添加し、ポリトロンホモジナイザーでホモジネイト後、4℃、12,000 r. p. m., 5~10 分間遠心後、上清を Millipore filter で濾過し、得られた濾液を検液とした。

濃度測定は、TAZ では *E. coli* 603 を、PIPC では *Micrococcus luteus* ATCC 9341 をそれぞれ検定菌とし、薄層ディスク法による Bioassay により行った。

3. 糞便中および消化管内容物中 β -lactamase 活性の測定

薬剤濃度測定用と同様の検体処理を行い、ニトロセフィンスポットプレート法により測定した¹⁸⁾。

4. 最小発育阻止濃度の測定

各検体から分離された菌株について、TAZ/PIPC および PIPC の 10^6 CFU/ml 接種時における最小発育阻止濃度（以下 MIC と略す）を日本化学療法学会標準法¹⁹⁾ および同学会の嫌気性菌感受性測定法²⁰⁾により測定した。

II. 成 績

1. 4 菌種の生菌数の変動

TAZ/PIPC 投与中の糞便中の生菌数は、4 菌種ともに投与開始翌日から著明に減少し、3 日目以降は *E. faecalis* が $10^4 \sim 10^5$ CFU/g 程度認められた以外はいずれの菌種も検出限界以下となった (Fig. 2)。5 日間投与後の消化管各部内容物中の生菌数は、4 菌種ともにすべての部位で TAZ/PIPC 投与群がコントロール群よりも低値を示し、*B. fragilis*, *B. breve* がすべての部位で、*E. coli* が小腸下部と大腸で、いずれも検出限界以下であった (Fig. 3)。

PIPC 投与中の糞便中および消化管各部内容物中の生菌数も、TAZ/PIPC の場合と同様に、*E. faecalis* を除く 3 菌種で著明な減少が認められた (Figs. 2, 4)。

2. 糞便および消化管内容物中の TAZ および PIPC 濃度の測定

TAZ/PIPC 投与開始後の糞便および消化管内容物中の TAZ および PIPC 濃度は Tables 1, 2 に示したとおりである。TAZ は最終投与 4 時間後の胃および小腸下部の 2 検体で微量が検出された以外は、いずれも検出限界以下であった。一方 PIPC は投与開始 1 日後の糞便 1 検体、最終投与 4 時間後の胃内容物 1 検体、小腸上部内容物 4 検体で検出限界以下だった以外はいずれの検体からも検出され、その濃度は 1.49~1,640 μ g/g であった。糞便中および大腸内容物中では検出限界以下の 1 検体を除くと 8.30~75.3 μ g/g、投与後日数別の平均では投与開始 1 日後が ≤ 17.6 μ g/g、2 日後が 26.6 μ g/g、3 日後が 49.6 μ g/g、最終投与 4 時間後が 21.8 μ g/g であった。また小腸中部および小腸下部の内容物中では 5 匹の平均で 324~459 μ g/g と特に高い値を示していた。

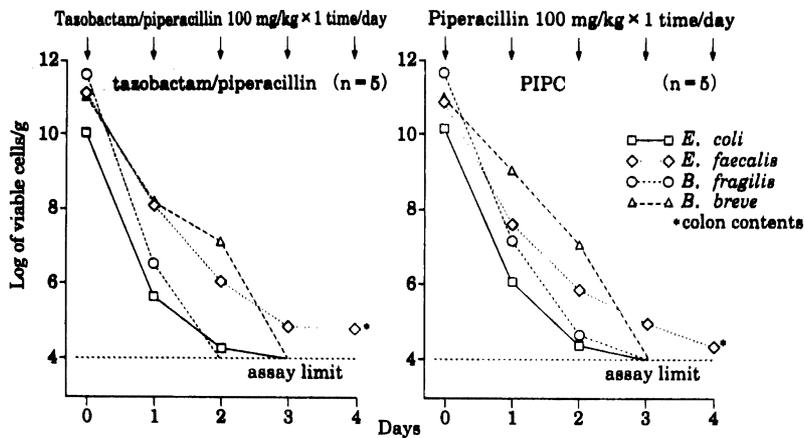


Fig. 2. Changes in viable fecal cells following administration of tazobactam/piperacillin and piperacillin to tetra-contaminated mice.

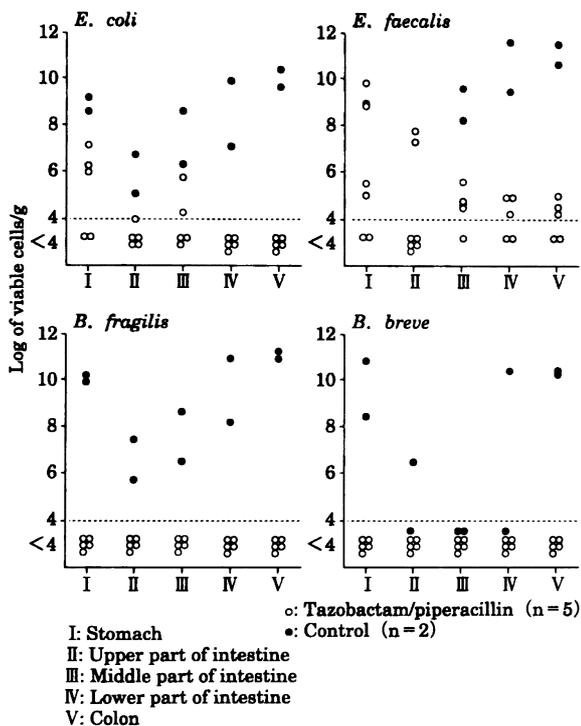


Fig. 3. Distribution of intestinal bacterial flora following administration of tazobactam/piperacillin to tetra-contaminated mice.

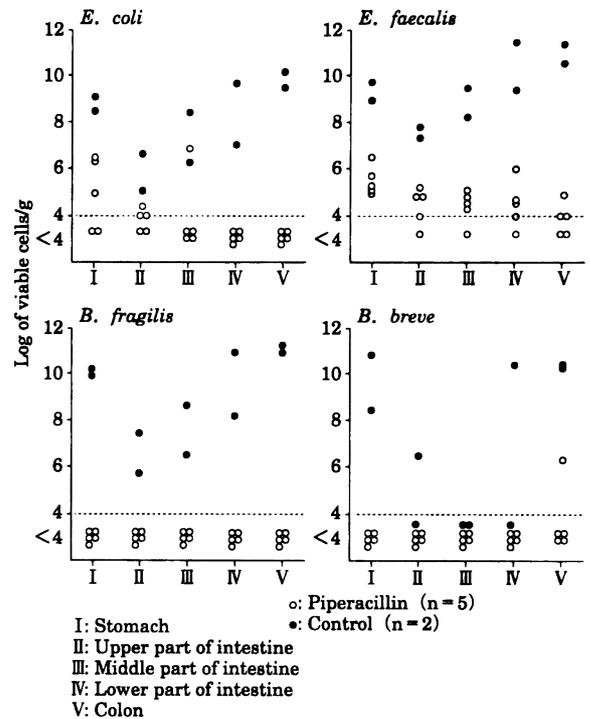


Fig. 4. Distribution of intestinal bacterial flora following administration of piperacillin to tetra-contaminated mice.

PIPC 投与開始後の糞便および消化管内容物中の PIPC 濃度は Table 3 に示したとおりで、投与開始 1 日後の糞便 1 検体と同じマウスの小腸内容物 3 検体、他のマウスの胃内容物 1 検体で検出限界以下だった以外は、いずれの検体からも検出され、その濃度は 2.13~2,040 $\mu\text{g/g}$ であった。糞便中および大腸内容物中では検出限界以下の 1 検体を除くと 3.62~32.4 $\mu\text{g/g}$ 、投与後日数別の平均では投与開始 1 日後が ≤ 6.73 $\mu\text{g/g}$ 、2 日後が 17.3 $\mu\text{g/g}$ 、3 日後が 27.7 $\mu\text{g/g}$ 、最終投与 4 時間後が 25.4 $\mu\text{g/g}$ であった。また小腸中部および小腸下部の内容物中では TAZ/PIPC 投与群と同様特に高い

値を示していた。

3. 糞便中および消化管内容物中 β -lactamase 活性
薬剤投与前の糞便ではすべて陽性であったが、薬剤投与開始後は TAZ/PIPC 群で 1 日目以降、PIPC 群では 2 日目以降のすべての検体で陰性となった。

4. 分離菌株の薬剤感受性
薬剤投与前の各菌株に対する TAZ/PIPC および PIPC それぞれの MIC は *E. coli* 北研 M で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. faecalis* 北研 M で 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*B. fragilis* GKP 0001 で 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ および 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*B.*

Table 1. Fecal and digestive tract concentrations of tazobactam following administration of tazobactam/piperacillin (Tetra-contaminated mice n=5)

	Mouse no.	1 day	2 days	3 days	4 days				
		feces			stomach	upper part of intestine	middle part of intestine	lower part of intestine	colon
Drug concentration ($\mu\text{g/g}$)	1	<3.94	<4.60	<5.34	2.35	<1.95	<1.95	<1.94	<1.95
	2	<1.92	<4.91	<4.80	<1.95	<1.93	<1.95	<1.95	<1.94
	3	<3.90	<4.68	<1.97	<1.93	<1.93	<1.94	<1.97	<1.95
	4	<3.13	<5.62	<5.34	<1.95	<1.94	<1.96	2.79	<1.95
	5	<3.51	<2.04	<2.53	<1.95	<1.93	<1.95	<1.96	<1.93
	Mean	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: Not determined

Table 2. Fecal and digestive tract concentrations of piperacillin following administration of tazobactam/piperacillin (Tetra-contaminated mice n=5)

	Mouse no.	1 day	2 days	3 days	4 days				
		feces			stomach	upper part of intestine	middle part of intestine	lower part of intestine	colon
Drug concentration ($\mu\text{g/g}$)	1	28.3	26.7	71.0	5.56	<1.00	176	4.08	24.1
	2	15.5	52.5	75.3	<1.00	<0.99	750	102	20.8
	3	22.4	32.4	22.1	1.49	4.69	250	3.49	24.8
	4	<1.60	13.0	29.5	2.69	<0.99	179	1,640	14.3
	5	20.4	8.30	50.3	4.79	37.8	263	547	24.9
	Mean	≤ 17.6	26.6	49.6	≤ 3.11	≤ 9.09	324	459	21.8

ND: Not determined

Table 3. Fecal and digestive tract concentrations of piperacillin following administration of piperacillin (Tetra-contaminated mice n=5)

	Mouse no.	1 day	2 days	3 days	4 days				
		feces			stomach	upper part of intestine	middle part of intestine	lower part of intestine	colon
Drug concentration ($\mu\text{g/g}$)	1	9.61	13.6	21.8	<1.95	12.4	93.1	2,040	20.6
	2	3.62	19.3	29.6	12.3	73.3	258	14.3	24.0
	3	NT	17.5	31.8	2.13	2.67	36.2	1,080	32.4
	4	<7.80	27.0	28.7	2.63	<1.95	<1.95	<1.95	24.7
	5	5.87	9.24	26.5	3.88	8.91	852	844	25.5
	Mean	≤ 6.73	17.3	27.7	≤ 4.58	≤ 19.8	≤ 248	≤ 796	25.4

ND: Not determined

breve YIT 4006 で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ および 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったが、TAZ/PIPC, PIPC いずれの群においても薬剤の投与に伴い MIC 値が上昇する傾向は認められなかった (Fig. 5)。

III. 考 察

TAZ/PIPC は、大鵬薬品工業株式会社で開発された新しい β -lactamase 阻害剤の TAZ と、富山化学工業株式会社で開発され長年臨床使用されている広域ペニシリンの PIPC を力価配合比 1: 4 で配合した注射用配

合剤で、PIPC を分解する各種 β -lactamase が TAZ により阻害されるため、 β -lactamase による耐性菌にも抗菌活性を示し、*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Bacteroides* を含む好気性および嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有している²¹⁾。また TAZ, PIPC はともに胆汁中へ移行し、特に PIPC で良好な²¹⁾ ことから、腸内細菌叢におよぼす影響に対する検討が必要である。

今回 *E. coli*, *E. faecalis*, *B. fragilis*, *B. breve*

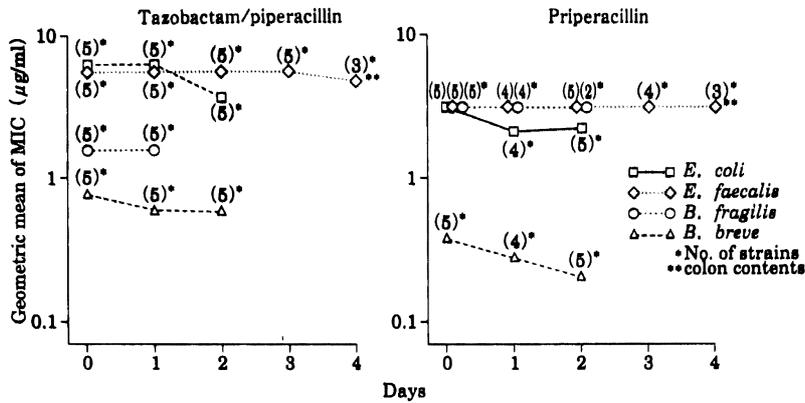


Fig. 5. MIC changes in bacteria following administration of tazobactam/piperacillin and piperacillin to tetra-contaminated mice (Inoculum size: 10^8 CFU/ml).

を腸管内に定着させた4菌種定着マウスを用いた検討では、TAZ/PIPCを投与した場合実験期間中を通じてマウスの糞便および大腸内容物から8~75 μg/g程度のPIPCが検出される場合が多く、4菌種ともにTAZ/PIPC投与に伴い著明に減少する傾向が認められた。この成績は、β-lactamase阻害剤のsulbactam (SBT)とペニシリン系広域抗生物質のampicillin (ABPC)を配合した注射用配合剤のsulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)や⁶⁾、SBTとABPCをエステル結合した経口用β-lactam剤であるsultamicillin (SBTPC)の場合⁷⁾とほぼ同様の成績で、他の注射用セフェム系抗生物質⁸⁾やカルバペネム系抗生物質¹²⁾と較べ本薬の4菌種定着マウスの腸内細菌叢におよぼす影響は大きいと考える。一方同時に検討したPIPCの成績はTAZ/PIPCの場合とほぼ同様で、特に差は認められなかった。この点に関しては、今回使用した菌株に対するMICが、*B. fragilis*で1~2管程度の差が認められたのみで、4菌種ともにTAZ/PIPCとPIPCの間であまり大きな差がなかった点、マウスにおいてはTAZの胆汁移行がPIPCに較べかなり低く、糞便中および消化管内容物中にTAZがほとんど検出されなかった点などが影響しているものと思われる。なお今回の実験では経過中に耐性菌の出現は認められなかった。

以上の成績からTAZ/PIPCの4菌種定着のマウスの腸内細菌叢におよぼす影響は比較的大きいと考えられ、体内動態は若干異なるもののヒトの腸内細菌叢におよぼす影響が懸念されるが、健常成人に対する第I相試験²²⁾ではやはり一部の症例で腸内細菌叢が大きく変動する場合のあることが報告されており、本薬の使用に当たっては下痢や菌交代に対する配慮が必要と思われる。

文 献

1) 南里清一郎: 抗生剤経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第一編 Germfree マウスを用いた実験的検討。

感染症学雑誌 54: 766~779, 1980

- 2) 南里清一郎: 抗生剤経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第二編 腸内細菌叢の変動と尿路感染症。感染症学雑誌 54: 780~788, 1980
- 3) 秋田博伸: 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動。無菌動物を用いた実験。感染症学雑誌 56: 1203~1215, 1982
- 4) 秋田博伸: 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動。小児科領域にみられる影響について。感染症学雑誌 56: 1216~1224, 1982
- 5) 岩田 敏, 他: Cefixime (CFIX) の腸内細菌叢に及ぼす影響。感染症学雑誌 60: 549~573, 1986
- 6) 佐藤吉壮, 石川和夫, 岩田 敏, 秋田博伸, 老川忠雄, 砂川慶介: 小児科領域における Sulbactam/Ampicillin の基礎的検討。Jap J Antibiotics 42: 579~597, 1989
- 7) 岩田 敏, 他: Sultamicillin の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap J Antibiotics 41: 2012~2034, 1988
- 8) 岩田 敏, 他: Cefpirome の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap J Antibiotics 44: 62~83, 1991
- 9) 岩田 敏, 他: Cefditoren pivoxil 粒剤の腸内細菌叢に及ぼす影響。Chemotherapy 41: 358~374, 1993
- 10) 岩田 敏, 他: Panipenem/betamipron の腸内細菌叢に及ぼす影響。Chemotherapy 40: 747~762, 1992
- 11) 岩田 敏, 他: SY5555 dry syrup の腸内細菌叢に及ぼす影響。Chemotherapy 42: 938~951, 1994
- 12) 岩田 敏, 他: Biapenem (L-627) の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap J Antibiotics 47: 1668~1684, 1994
- 13) 光岡知足: 腸内細菌叢の検索手段。感染症学雑誌 45: 406~419, 1971
- 14) Trexler P C: The use of plastics in the design of isolator systems. Ann N. Y. Acad Sci 78: 29~36, 1959
- 15) Sasaki S, Onishi M, Nishikawa T, Suzuki R, Maeda R, Takahashi T, Usuda M: Monocontamination with bacteria in the intestines of germ-free mice. Keio J Med 19: 87~101, 1970
- 16) Wagner M: Determination of germ free status. Ann N. Y. Acad Sci 78: 89~101, 1957
- 17) 前田利松, 小室昌仁, 松下 仁: Tazobactam/Piperacillin の各種動物における体内動態。Chemotherapy 42 (S-2): 206~216, 1994

- 18) 五島瑳智子, 武藤弓子, 小川正俊: β -ラクタマーゼ検出法。感染症 13: 73~83, 1983
- 19) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 20) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 21) 新薬シンポジウム, Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC, YP-14)。第 40 回日本化学療法学会東日本支部総会, Oct 14~15, 1993 (青森)
- 22) 松本慶藏, 永武 毅, 大石和徳, 天本敏昭, 浦江隆次, 入江 伸, 仁位泰樹, 浦江明憲: Tazobactam/Piperacillin の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 42 (S-2): 281~299, 1994

Effect of tazobactam/piperacillin on intestinal bacterial flora

—Studies in mice inoculated with four types of bacteria—

Satoshi Iwata¹⁾, Eiichi Isohata²⁾, Yoshiaki Kin²⁾, Takao Yokota²⁾,
Yutaka Kusumoto²⁾, Yoshitake Sato²⁾, Hironobu Akita²⁾, Seiichiro Nanri²⁾,
Tadao Oikawa²⁾, Intetsu Kobayashi³⁾ and Keisuke Sunagawa⁴⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital, 2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaragi, Japan

²⁾ Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University

³⁾ Chemotherapy Division, Mitsubishi Yuka Bio-Clinical Laboratories

⁴⁾ Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), an injectable combination antibiotic consisting of tazobactam (TAZ), a new β -lactamase inhibitor, with piperacillin (PIPC), an injectable penicillin antibiotic, in a ratio of 1: 4 (potency) was studied with regard to its effect on the intestinal flora of mice inoculated with four types of bacteria. A comparison was made with the efficacy of PIPC alone. In mice inoculated with four species of bacteria (*Escherichia coli*, Kitaken M, *Enterococcus faecalis*, Kitaken M, *Bacteroides fragilis* GKP 0001, and *Bifidobacterium breve* YIT 4006) in the intestinal lumen, TAZ/PIPC was administered i. m. at 100 mg/kg once daily for 5 consecutive days. From the day after the beginning of treatment, the cell counts of all species of bacteria examined began to decrease, and from the third day thereafter the cell counts were below detectable limits except for *E. faecalis*. Comparable results were obtained when PIPC alone at 100 mg/kg was administered in a similar manner. At 4 hours after completion of the final dose, the viable cell counts in the contents of various segments of the gastrointestinal tract (stomach, upper, middle and lower intestine, and large intestine) were lower for groups treated with TAZ/PIPC or PIPC than the control group for all segments examined. The PIPC levels in feces from the day after the beginning of treatment, and thereafter in large intestinal contents upon completion of the final dose, were 8.30~75.3 $\mu\text{g/g}$ for the TAZ/PIPC group (excluding one sample in which the PIPC level was below the detectable limit) and 3.62~32.4 $\mu\text{g/g}$ for the PIPC group (excluding one sample in which the PIPC level was below the detectable limit). The PIPC level in gastrointestinal contents was highest in the middle and lower segments of the intestine for both the TAZ/PIPC and the PIPC group. No detectable amount of TAZ was found in feces or in the gastrointestinal contents of each segment, with the exception of 2 samples. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of TAZ/PIPC and PIPC were 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli* kitaken M, 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *E. faecalis* Kitaken M, 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *B. fragilis* GKP 0001, and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *B. breve* YIT 4006. Neither the TAZ/PIPC nor the PIPC dosing group showed an increasing effect on the MIC of the 4 species tested.