

日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

GBS, あなたは除菌する? しない? GBSの母子感染予防について考える

グループワーク：グループB

山岸裕和¹⁾ 日馬由貴²⁾ 中村晴奈³⁾

潮見祐樹⁴⁾ 矢野直子⁵⁾ 藪本仁美⁶⁾

Jr チューター

竹内典子⁷⁾

チューター

橋本浩一⁸⁾

はじめに

B群溶血性連鎖球菌 (group-B *Streptococcus*: GBS) は、3カ月未満の児に敗血症や髄膜炎などの侵襲的な感染症を起こす菌として知られている¹⁾。日齢0~6に発症するものは early-onset GBS disease (EOGBS), 日齢7~生後3カ月までに発症するものは late-onset GBS disease (LOGBS) と定義され²⁾, 死亡率はともに10~12%^{1,3,4)}, 後遺症を残す率はEOGBSで5.7~13.6%, LOGBSで18.5~21%^{1,4)}と報告されている。

アメリカでは1996年にCenters for Disease Control and Prevention (CDC) から母子感染予防のガイドラインが発行され、1990年代前半に1.7/1,000出生であったEOGBSの発症率は、近年は0.34~0.37/1,000出生にまで減少した²⁾。日本でも2008年に日本産科婦人科学会/日本産婦人科医学会からガイドライン⁵⁾が発行され、2011年および2014年に改定が行われた。スクリーニングの時期を除き、両者の内容は類似している (表1)。

GBS母子感染予防における一定の見解が得られた一方、2004~2010年にかけて日本国内138施設を対象に実施された調査¹⁾では、ガイドラインが発行された2008年前後でEOGBSおよびLOGBSの死亡率は改善したものの、発症率には有意差を認めなかったことが報告されている。アメリカでもCDCガイドライン発行後に急減したEOGBS発症率は、2003年以降横ばいで推移しており、またLOGBSの発症率はガイドラインに示された予防法では低下しないことがわかっている。このように、GBS母子感染に残された課題は多い。

日本小児感染症学会若手研修会夏季セミナーにおいてわれわれは、EOGBSおよびLOGBSの発症率を下げるために、また発症した場合でも死亡や後遺症を防ぐために、われわれに何ができるかについて、将来的な展望も含めて検討した。

I. アンケート調査

GBS母子感染の現状を把握するため、アンケー

Key words : GBS, 母子感染予防, ガイドライン, ワクチン

- 1) 自治医科大学付属病院小児科 2) 富士市立中央病院小児科 3) 国立病院機構三重病院小児科
4) 神戸市立医療センター中央市民病院小児科 5) 倉敷中央病院教育研究部 6) 八尾市立病院小児科
7) 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野 8) 福島県立医科大学医学部小児科学講座

表 1 日本産婦人科学会および CDC が発行する GBS 母子感染予防のガイドラインの比較

	日本産婦人科学会ガイドライン	CDC ガイドライン
対象	全妊婦	全妊婦
スクリーニング時期	妊娠 33～37 週	妊娠 35～37 週
採取部位	陰周辺+肛門周囲	陰周辺+肛門
抗菌薬の投与対象	① 前児が GBS 感染症 ② 陰および肛門培養で GBS 陽性 ③ 妊娠中の尿培養で GBS 陽性 ④ GBS 保菌状態が不明のとき、以下のいずれかを満たす a. 妊娠 37 週未満 b. 破水後 18 時間以上経過 c. 母体の 38°C 以上の発熱	① 前児が GBS 感染症 ② 陰および肛門培養で GBS 陽性 ③ 妊娠中の尿培養で GBS 陽性 ④ GBS 保菌状態が不明のとき、以下のいずれかを満たす a. 妊娠 37 週未満 b. 破水後 18 時間以上経過 c. 母体の 38°C 以上の発熱

(文献 2, 4) をもとに作成

ト調査を実施した。アンケートは、一つはスクリーニングの時期や方法、分娩時予防的抗菌薬の投与方法を調査した産科医向けのもの（以下、産科アンケート）、もう一つは出生後の児の管理方法や、GBS 感染予防に関する個人の知識を調査した小児科医向けのもの（以下、小児科アンケート）と、2種類作成した。

産科アンケートは施設調査が目的であり、1施設1回答を原則としたが、セミナー参加者および関連施設の調査のみでは回答数が十分に集まらなかったため、Facebook 社の運用するソーシャルネットワークサービス、Facebook[®] を利用し、セミナー参加者、関連施設以外の施設からも回答を集めた。小児科アンケートは個人調査を目的としたため、1施設1回答に限定せず、同一施設内で勤務する複数の医師が回答可能とした。

産科アンケートは 21、小児科アンケートは 41 の回答が得られた。それぞれのアンケート回答者の概要を表 2, 3 に示す。

なお、このアンケートは、対象者を厳密にデザインしたうえで実施したものではないため、結果にさまざまなバイアスがかかっていることが予想される。特に小児科アンケートの回答者には、日本小児感染症学会若手研修会夏季セミナーを受講し、GBS 母子感染に対する知識を刷新した後の医師も含まれているため、実際の現状と大きく異なる可能性がある。アンケート結果で得られた数値は、わが国の現状を正確に表すものではないこと

に留意いただきたい。

II. 母体スクリーニング

母体の GBS 培養陽性率は 14.9%⁶⁾といわれているが、培養陰性母体から出生した児の GBS 感染症発症例もある。保科ら⁴⁾は、陽性母体からの死亡しない後遺症残存率が 5%であるのに対し、陰性例では 14%と高値であったと報告している。新生児 GBS 感染症のなかでも特に EOGBS は垂直感染が重要と考えられているため⁴⁾、母体スクリーニング偽陰性例や、スクリーニング陰性者が検査後に保菌した例で予防的抗菌薬投与が行われないことが問題となる。母体の GBS スクリーニング精度を上げるための改善策として、以下の 2 点があげられる。

1. スクリーニングの実施時期

日本産婦人科学会のガイドラインでは、スクリーニングの時期を妊娠 33～37 週としており、今回われわれが行った産科アンケートでは、全体の 86%の産科医がこの期間内に検査を実施していた。しかし、スクリーニングの陰性的中率は、分娩から 5 週以内に行われた場合は 95～98%であるのに対し、6 週以上あいた場合は 81%に低下する⁷⁾と報告されている。そのため、CDC のガイドラインではスクリーニングは 35 週以降の施行が推奨されている。産科アンケート調査では、35 週以降にスクリーニングを実施していた施設は全体の 52%にとどまり、わが国でもスクリーニング時

表 2 小児科アンケート回答者の概要

医師としての 経験年数 (%)	1~2年	3~5年	6~10年	10~15年	15年以上	合計
	2 (4.9)	19 (46.3)	17 (41.5)	1 (2.4)	2 (4.9)	41 (100)
GBS 感染症の 経験 (%)	なし	EOGBSのみ	LOGBSのみ	両方あり		合計
	19 (46.3)	8 (19.5)	9 (22.0)	5 (12.2)		41 (100)
勤務病院での 産科併設 (%)	あり	なし				合計
	36 (87.8)	5 (12.2)				41 (100)
勤務病院での NICU 併設 (%)	あり	なし				合計
	30 (73.2)	11 (26.8)				41 (100)

表 3 産科アンケート回答者の概要

医師としての 経験年数 (%)	1~2年	3~5年	6~10年	10~15年	15年以上	合計
	0 (0)	3 (14.3)	6 (28.6)	2 (9.5)	10 (47.6)	21 (100)
GBS 保菌母体 管理の経験 (%)	あり	なし				合計
	21 (100)	0 (0)				21 (100)
勤務病院での 小児科併設 (%)	あり	なし				合計
	17 (81.0)	4 (19.0)				21 (100)
勤務病院での NICU 併設 (%)	あり	なし				合計
	8 (38.1)	13 (61.9)				21 (100)

期については再検討の価値があるかもしれない。

2. 検体の採取部位と使用する培地

日本産婦人科学会のガイドラインおよび CDC のガイドラインでは、検体は膣および肛門周囲の両方から採取することを推奨している。菊田ら⁸⁾は、スクリーニングの際の検体採取部位を膣分泌物から肛門周囲を含む外陰部分泌物に変更したことで有意な検出率上昇を認め (Odds 比 1.76)、培地についても、一般培地と比較して選択培地を用いたほうが有意に検出率の上昇を認めた (14.5% vs 18.3%) と報告している。産科アンケート調査では、膣と肛門両方から培養を採取すると回答した産科医は全体の 71%、選択培地を用いていると回答したのは 57% であった。膣と肛門両方から培養をとり、選択培地を用いることで、母体の保菌状態をより正確に把握できるのではないかと考えられる。

III. 予防的抗菌薬の使用法

日本産婦人科学会のガイドラインでは、GBS 母

子感染予防に使用する抗菌薬は ampicillin (ABPC) を初回量 2 g で静注し、以降 4 時間おきに 1 g の静注を児の娩出まで継続する、とされている。母体にペニシリンアレルギーがあれば cefazolin (CEZ) を ABPC と同様の内容で静注し、アナフィラキシーを起こす可能性が高いと判断される場合は erythromycin (EM) もしくは clindamycin (CLDM) を選択する。また、検出された GBS がマクロライド系抗菌薬に耐性がある場合は vancomycin (VCM) を使用することが推奨されている⁵⁾。

Barber ら⁹⁾は PCG での検討で、投与間隔が 4 時間以内であれば臍帯血中の PCG 濃度は必要な MIC (0.1 mg/ml) を維持できるが、4 時間以上では濃度が低下することを報告している。ABPC と PCG の薬物動態が類似していることから (図 1)、ガイドラインの推奨通りに ABPC の投与間隔を 4 時間以内に徹底することが母子感染予防の強化につながると考えられる。しかし、産科アンケート調査では ABPC の投与間隔が 4 時間以内であった

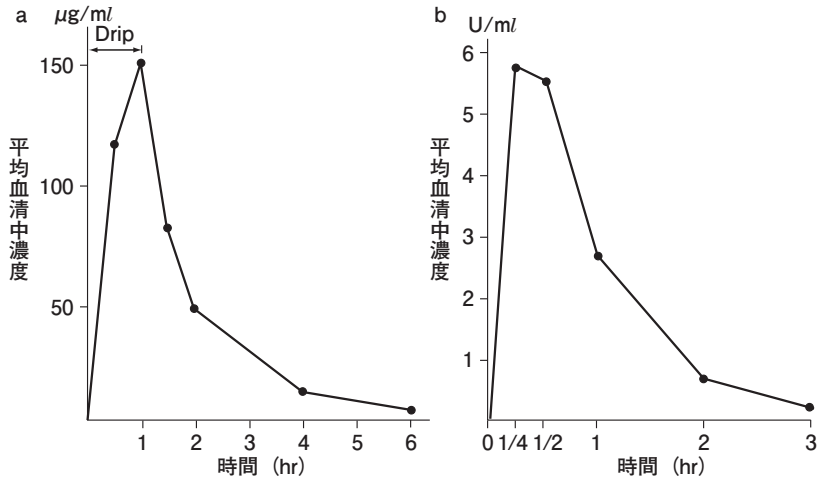


図1 ABPCとPCGの薬物動態

- a : 健康成人に ABPC 3g を 5%ブドウ糖液 100 ml に溶解し, 1時間かけて点滴静注したときの血中濃度の推移。(文献27)より引用, 一部改変)
 b : 健康成人に PCG 40万単位を筋注したときの血中濃度の推移。(文献28)より引用, 一部改変)

施設は24%にとどまった。抗菌薬を4時間以内の間隔で投与することは病棟業務において大きな負担となるため, 医療スタッフに理解を求め, 協調して母子感染予防に取り組む姿勢が必要となる。

また, 予防的抗菌薬の投与開始から児娩出までの時間が3.5時間未満であった場合, 3.5時間以上の場合と比較して児の保菌率が有意に上昇するという国内の報告¹⁰⁾があり, CDCのガイドラインでも, 最低分娩4時間前の予防的抗菌薬投与が望まれることが記されている。また, ABPCの羊水中濃度は3時間ほどでピークに達する¹¹⁾(図2)ことから, CDCの推奨する分娩前4時間は予防的抗菌薬投与のゴールデンタイムと考えられる。小児科医は分娩4時間以内に行われた予防的抗菌薬投与の効果は不十分であることを認識していなければならないが, 今回の小児科アンケート調査では, 全体の27%がこのことを知らなかった, と回答している。小児科医は予防的抗菌薬投与の有無のみでなく, 投与開始から分娩までの経過時間を把握しておくべきである。

また, 現在までに新生児に重篤な感染症を起こしたペニシリン低感受性GBS (group B *Streptococcus* with reduced penicillin susceptibility :

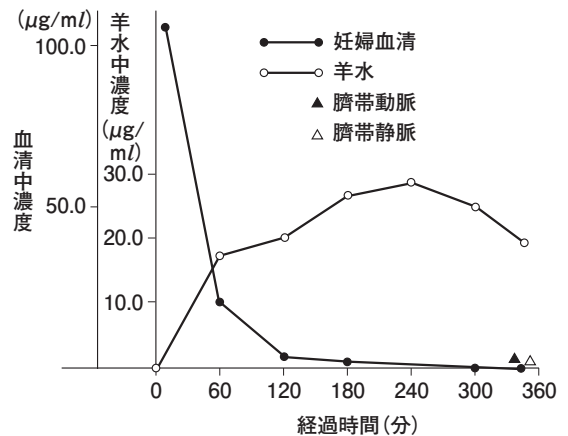


図2 ABPC ワンショット静注後の血清および羊水中の ABPC 濃度 (文献11)より引用)

PRGBS) は確認されていない¹²⁾が, 国内のヒト検体由来の PRGBS の割合は, 2005年3月~2006年2月の分離株では2.3%¹³⁾, 2012年1月~2013年7月では14.7%¹⁴⁾と上昇傾向にある。そのほとんどが高齢者の喀痰から分離された株¹⁵⁾であり, 妊婦からは検出されていない¹²⁾が, 今後の動向を見守る必要がある¹⁵⁾。

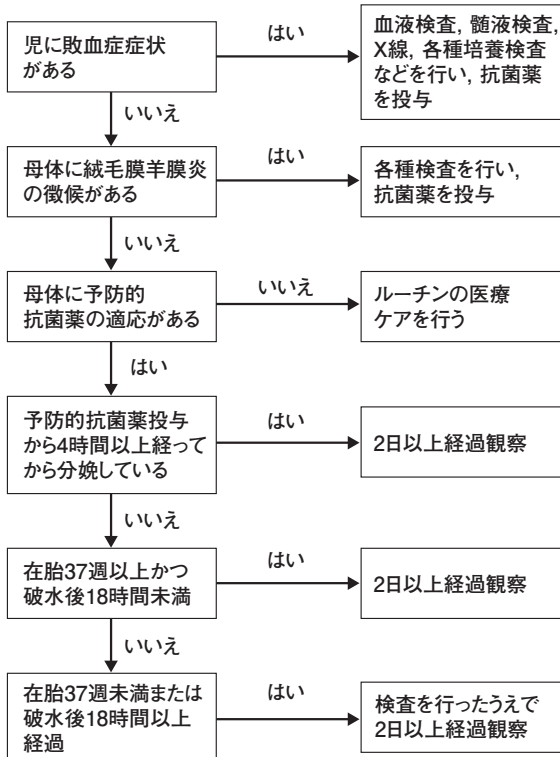


図3 EOGBSに対する新生児の二次予防のためのアルゴリズム (文献2) より引用, 一部改変)

IV. GBS 陽性母体から出生した児の管理

GBS 陽性母体から出生した児の管理に関しては、日本ではまだガイドラインがなく、施設により異なるのが現状である。CDCのガイドラインには GBS 陽性母体から出生した児に対する二次予防のためのアルゴリズムがあり (図3)、敗血症の症状がある場合や、母体に絨毛膜羊膜炎の徴候がみられた場合は、児に髄液検査を含めた適切な検査を行った後、抗菌薬を投与するよう推奨している²⁾。今回のアンケート調査では、46%の小児科医がこのアルゴリズムを知らないと回答した。しかし、CDCのガイドラインには「敗血症の症状」や「絨毛膜羊膜炎の徴候」の具体的な判断基準の記載がなく、どの程度の臨床症状から敗血症を疑うかは個人の判断に委ねられている。Escobarら¹⁶⁾は、補助換気を要する呼吸障害や循環作動薬が必要な低血圧などの臨床症状がない症例でも

1.0%に敗血症を認めたことを報告しているため、臨床症状が軽微であることから敗血症を否定することはできない。

今回の小児科アンケート調査で、GBS 陽性母体から出生した無症状の児の取り扱いについても調査した。取り扱いの方法は、出生した児に対してルーチンに培養や血液検査を行っている、特に何も行っていない、培養陽性例に抗菌薬内服を行っている、抗菌薬投与の判断の目安に血清CRP値を使用しているなど、さまざまであった。

出生直後の血球数算定は敗血症の予測因子にはならず^{17,18)}、CRPについては、治療効果の把握には有用だが¹⁹⁾、出生直後は敗血症の指標にならない¹⁸⁾と考えられている。また、臍帯血検査、胃液培養をルーチンで行っても GBS 感染症の早期発見に有用ではないとする報告もあり²⁰⁾、出生直後の敗血症を検査のみで判断することも難しいといえる。臨床症状と検査所見を組み合わせ、総合的に判断する必要がある¹⁶⁾。

今回の小児科アンケート調査では、血液検査や培養検査などの介入による GBS 感染症の二次予防効果については調査できていない。わが国における GBS 陽性母体から出生した児の管理については、今後さらに検討していく必要がある。

V. ワクチン

母体のもつ GBS に対する中和抗体は防御抗体の働きをもつことがわかっており³⁾、母体への GBS ワクチン接種は EOGBS に対してのみならず、LOGBS に対しての予防効果も期待されている²¹⁾。GBS には 10 種類の血清型があるが、侵襲性感染症を発症する血清型は Ia 型、Ib 型、III 型が多く^{22,23)}、現在これらの血清型に対する 3 価多糖体-蛋白結合ワクチンの開発が進められている。ヨーロッパ、カナダ、アフリカでは第 2 相試験が実施され²⁴⁾、現在、ヨーロッパで第 3 相試験が進行中である。日本における調査でも、EOGBS を発症した症例のうち III 型が 33.3~42.1%、Ia 型が 26.7~36.8%、LOGBS を発症した症例のうち III 型が 53.3%、Ia 型が 20.0~31.1%、Ib 型が 11.1~13.3%であった^{1,21)}ため、このワクチンで GBS 感染症を発症する血清型の 70%以上をカバーでき

ることが予想される。現在、侵襲性 GBS 感染症は感染症法に基づく届出対象疾患となっていない（細菌性髄膜炎あるいは劇症型溶血性レンサ球菌感染症としての届け出義務があるのみ）が、国内でワクチンを導入し、その効果を検討するにあたっては、侵襲性 GBS 感染症の正確なサーベイランスデータが必要である。また、結合型ワクチンの導入により侵襲性感染症の原因となる肺炎球菌の血清型変化が生じ、新たなワクチンが必要になったことは記憶に新しく、GBS でも血清型のモニタリングが重要であると考えられる。そのため、GBS における血清型の重要性の周知や、積極的に血清型検査を行っていくためのシステム作りが今後の課題であろう。

VI. 小児科と産科の連携

母子感染の予防には小児科と産科の連携が重要になる。総務省統計局が発表した 2011 年の全国の人口動態調査²⁵⁾では、全新生児の約 52% が病院で、約 47% が診療所で、0.85% が助産所で出生している。小児科が併設された病院で出生した場合、小児科医が母体情報を収集することは容易だが、その他の場合は GBS 感染症を診断した小児科医が詳細な母体情報を入手することは難しい。厚生労働省令で定められた母子健康手帳の様式では、2012 年度から新たに母体の感染症検査結果について記載する欄が追加されており、GBS についても含まれている²⁶⁾ (図 4) が、今回の小児科アンケート調査では 49% が母子健康手帳にそのような記載欄があるかどうかを知らないと回答していた。また、産科アンケート調査では、GBS のスクリーニング検査結果を必ず母子健康手帳に記載している施設は 38% にとどまった。GBS に限らず、母子健康手帳に記載された母体の感染症情報は児の鑑別診断に有用であるため、保護者の同意を得たうえで母子健康手帳内に GBS 保菌の有無や治療歴を記載することが児の早期診断、早期治療につながり、死亡率や後遺症残存率を減らすことができる可能性があると考えられる。

また、今回の小児科アンケートで、自施設の産科で行われている GBS 母子感染予防を把握しているかどうかについても調査したが、28% が「あ

検査の記録

妊娠	検査項目	検査年月日	備考
	血液型	年月日	ABO 型 Rh
	不規則抗体	年月日	
	子宮頸がん検診	年月日	
	梅毒血清反応	年月日	
	HBs 抗原	年月日	
	HCV 抗体	年月日	
	HIV 抗体	年月日	
	風しんウイルス抗体	年月日	
	HTLV-1 抗体	年月日	
	クラミジア抗原	年月日	
	B 群溶血性連鎖球菌	年月日	
		年月日	
		年月日	
		年月日	
		年月日	
		年月日	
		年月日	
		年月日	
		年月日	
		年月日	

※検査結果を記録する場合は、妊婦に説明し同意を得ること。

図 4 省令様式による母子健康手帳内の妊婦の検査記録のページ (文献 26) より引用)

まり知らない」、「全く知らない」と回答していた。小児科医も自施設での母子感染予防に興味をもち、どのような予防策がとられているかを知ること、小児科医、産科医双方の視点からみたよりよい予防策の策定につなげることができると考える。

まとめ

GBS の母子感染予防は、第一に、分娩時の母体 GBS 除菌による垂直感染予防が重要となる。漏れなく母体 GBS 除菌を行うためには、母体スクリーニングを徹底すること、スクリーニング感度をあげることが大切であり、除菌を確実に成功させるためには、予防的抗菌薬を適切に使用することが大切である (GBS 感染症の一次予防)。しかし、母体に適切な予防的抗菌薬投与を行っても、児の GBS 感染症の発症を完全に抑えられるわけではない。そこで第 2 に、小児科医が母体の GBS 保菌

や治療に関する情報を産科医と共有することで出生後のGBS感染症発症のリスクを把握し、児のGBS感染症の早期発見、早期治療につなげていくことが重要である(GBS感染症の二次予防)。GBS陽性母体から出生した児の管理については統一された決まりがなく、今後も検討していく必要があるが、GBS母子感染が妊娠期・周産期・乳児期早期にかかわる問題である以上、まずはGBS感染症の現状を産科と小児科がともに認識・共有し、連携を強めることが、GBS感染の児を一人でも減らすという目標への近道になると考える。

この論文は2015年9月12日、13日に開催された日本小児感染症学会若手研修会夏季セミナーのグループワークで発表した内容をもとに作成した。

謝辞：本セミナー関係者、今回アンケートに参加していただいた先生方に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- Matsubara K, et al : Early-onset and late-onset group B streptococcal disease in Japan : a nationwide surveillance study, 2004-2010. *Int J Infect Dis* 17 : 379-384, 2013
- Verani JR, et al : Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 59 : 1-36, 2010
- 松原康策 : 早発型・遅発型B群溶連菌感染症の特徴と垂直感染予防方法の考察. *日小児会誌* 114 : 1681-1691, 2010
- 保科 清, 他 : 最近6年間のB群レンサ球菌(GBS)感染症についてのアンケート調査結果. *日周産期・新生児会誌* 42 : 7-11, 2006
- 産婦人科診療ガイドライン-産科編2014 : B群溶血性レンサ球菌(GBS)保菌診断と取り扱いは? 2014, 295-297
- Miyata A, et al : Early-onset group B streptococcal disease following culture-based screening in Japan : A single center study. *J Obstet Gynaecol Res* 38 : 1052-1056, 2012
- Yancey MK, et al : The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 88 : 811-815, 1996
- 菊田香織, 他 : 妊婦のGBSスクリーニング検査についての検討. *日周産期・新生児会誌* 49 : 244-247, 2013
- Barber EL, et al : Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol* 112 : 265-270, 2008
- 脇本寛子, 他 : Group B *Streptococcus* の垂直伝播予防. *感染症誌* 79 : 549-555, 2005
- 高橋信義, 他 : 羊水感染に関する検討. *産と婦* 149 : 2317-2324, 1988
- Kimura K, et al : Active screening of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility and altered serotype distribution isolated from pregnant women in Kobe, Japan. *Jpn J Infect Dis* 66 : 158-160, 2013
- Nagano N, et al : Genetic heterogeneity in pbp genes among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 52 : 4258-4267, 2008
- Seki T, et al : High isolation rate of MDR group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in Japan. *J Antimicrob Chemother* 70 : 2725-2728, 2015
- 木村幸司 : ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(Group B streptococci with Reduced Penicillin Susceptibility, PRGBS)に関する一連の研究. *日細菌学誌* 69 : 547-555, 2014
- Escobar GJ, et al : Neonatal sepsis workup in infants \geq 2000 grams at birth : a population-based study. *Pediatrics* 106 : 256-263, 2000
- Greenberg DN, et al : Changes in the differential white blood cell count in screening for group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 22 : 430-434, 1990
- Cantoni L, et al : Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B *Streptococcus* : support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. *J Pediatr* 163 : 568-573, 2013
- Berger C, et al : Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential

- in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 154 : 138-144, 1995
- 20) 野呂 歩, 他 : 当院における GBS 母子感染予防の現状 (2008 年~2009 年). *日周産期・新生児会誌* 47 : 888-893, 2011
- 21) Chang B, et al : Characteristics of group B *Streptococcus* isolated from infants with invasive infections : a population-based study in Japan. *Jpn J Infect* 67 : 356-360, 2014
- 22) Ekelund K, et al : Invasive group B streptococcal disease in infants : a 19-year nationwide study. Serotype distribution, incidence and recurrent infection. *Epidemiol Infect* 132 : 1083-1090, 2004
- 23) Lin F-Y C, et al : Capsular polysaccharide types of group B streptococcal isolates from neonates with early-onset systemic infection. *J Infect Dis* 177 : 790-792, 1998
- 24) Madhi SA, et al : Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B *Streptococcus* polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants. *Vaccine* 31 : D52-57, 2013
- 25) 政府統計の総合窓口 : 都道府県 (20 大都市再掲)・出生の場所別にみた出生数. (<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do> ; jsessionid=KnZzWLQh7kjX3mhhGvz896Ff6Nj21w28SLVyb1hpJJGsTtJvxL7!|-1720521345|-423532764?_csvDownload_&fileId=000005944873&releaseCount=3) (参照 2015-9-30)
- 26) 厚生労働省 : 省令様式. (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000-Koyoukintoujidoukateikyoku/s2015.pdf>) (参照 2015-10-9)
- 27) 野口行雄, 他 : Ampicillin による細菌性心内膜炎治療の解析. *臨と研究* 56 : 2309-2316, 2013
- 28) Holland SM, et al : Blood and urine levels following intramuscular administration of potassium penicillin V. *Antibiot Chemother* 10 : 25-29, 1960

* * *