

## 猩紅熱に対する propionylmaridomycin の治療効果

猩紅熱研究会 (会長 中溝保三)

中溝保三・辻 正周

都立荏原病院

平山 顕・磯貝 元・佐竹修太郎

都立墨東病院

飯村 達・清水長世・柳下徳雄

都立豊島病院

中島邦夫・谷垣利彦

大阪市立桃山病院

大久保暢夫・柏木義勝・柴田 実

都立衛生研究所

## I. はじめに

わが国で開発された新 macrolide 抗生物質の propionylmaridomycin は、試験管内における抗菌力は leucomycin, josamycin に近似し、これらと同様に耐性誘導現象はみられない。

Macrolide 抗生物質は主としてグラム陽性菌・グラム陰性球菌・リケッチア・大型ウイルス・マイコプラズマに抗菌力を示す。いわゆる中範囲抗生物質であるが、SA・PC・SM・TCなどに耐性のブドウ球菌にも有効であるといわれている。

猩紅熱研究会では、1971年秋以来、猩紅熱患者に propionylmaridomycin (PMDM) を使用し、治療効果を検討したので、同時期に使用した同じ macrolide 系薬剤である erythromycin (EM) による治療成績および propionylmaridomycin を通常量の倍量使用した治療成績と比較しながら報告する。

## II. A群溶連菌に対する薬剤感受性

## 1. 供試菌株

当研究会参加機関で、1969~1971年度に猩紅熱患者の咽頭および鼻から分離したA群溶連菌を供試した。すな

Table 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *Strept. hemolyticus* group A in 1971 to PMDM, EM and LM

Drug	MIC (mcg/ml)	Distribution of 126 strains	Drug	MIC (mcg/ml)	Distribution of 126 strains	Drug	MIC (mcg/ml)	Distribution of 126 strains
PMDM	>100	1 (0.8%)	EM	>100	3 (2.4%)	LM	>100	16 (12.7%)
	100	0		100	0		100	0
	50	0		50	0		50	4 (3.2)
	25	0		25	1 (0.8)		25	1 (0.8)
	12.5	0		12.5	2 (1.6)		12.5	1 (0.8)
	6.25	0		6.25	5 (4.0)		6.25	0
	3.12	0		3.12	3 (2.4)		3.12	3 (2.4)
	1.56	7 (5.6)		1.56	1 (0.8)		1.56	10 (7.9)
	0.78	77 (61.1)		0.78	12 (9.5)		0.78	61 (48.4)
	0.39	41 (32.5)		0.39	3 (2.4)		0.39	30 (23.8)
	0.2	0		0.2	6 (4.8)		0.2	0
	0.1	0		0.1	66 (52.4)		0.1	0
0.05	0	0.05	24 (19.0)	0.05	0			
≤0.025	0	≤0.025	0	≤0.025	0			

Table 2 Sensitivity distribution of *Strept. hemolyticus* group A to PMDM, LM and EM

Drug	MIC	Year		1969		1970		1970		1970	
		Locality	No. of strain	Hokkaido		Kansai		Tokyo		Hokkaido	
PMDM (mcg/ml)	>100			256	(100%)	41	(100%)	220	(100%)	36	(100%)
	100			0				0		1	(2.8)
	50			4	(1.6)			1	(0.5)	2	(5.6)
	25			4	(1.6)			3	(1.4)	2	(5.6)
	12.5			2	(0.8)			2	(0.9)	1	(2.8)
	6.25			36	(14.1)	0		26	(11.8)	2	(5.6)
	3.13			180	(70.3)	36	(87.8)	168	(76.4)	28	(77.8)
	1.56			30	(11.7)	5	(12.2)	17	(7.7)	0	
	0.78			0		0		0			
	0.39										
LM (mcg/ml)	>100							2	(0.9)		
	100							0			
	50			0				3	(1.4)	0	
	25			3	(1.2)			0		2	(5.6)
	12.5			3	(1.2)			1	(0.5)	1	(2.8)
	6.25			2	(0.8)			2	(0.9)	2	(5.5)
	3.13			1	(0.4)			1	(0.5)	0	
	1.56			6	(2.3)	0		4	(1.8)	0	
	0.78			41	(16.0)	4	(9.6)	41	(18.6)	8	(22.2)
	0.39			196	(76.6)	32	(78.0)	158	(71.8)	23	(63.9)
≦0.20			4	(1.6)	5	(12.2)	8	(3.6)	0		
EM (mcg/ml)	>1.56			5	(2.0)			7	(3.2)	5	(13.9)
	1.56			6	(2.3)	1	(2.4)	2	(0.9)	16	(44.4)
	0.78			23	(9.0)	1	(2.4)	0		1	(2.8)
	0.39			10	(3.9)	0		0		1	(2.8)
	0.20			38	(14.8)	0		12	(5.4)	0	
	0.10			69	(27.0)	30	(73.2)	51	(23.2)	4	(11.1)
	0.05			98	(34.4)	9	(22.0)	148	(67.3)	9	(25.0)
	0.025			7	(2.7)	0		0		0	
	0.013										

わち、薬剤感受性の測定には1971年度後半の比較的新鮮分離株126株を、地域差・年度別と感受性の検討には1969~1970年度の菌株553株を、TC耐性株の感受性測定には1969~1970年度の289株を、菌型と感受性の関係は1970~1971年度、大阪での分離株91株をそれぞれ供試した。

## 2. 試験薬剤

PMDMのA群溶連菌に対する抗菌力を比較するために、macrolide系のleucomycin(LM)とEMについても、同じ菌株を用いて薬剤感受性を試験した。

## 3. 試験方法

寒天平板希釈法により、上記薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。増菌にはTodd-Hewitt培地を使用し、これに約18時間培養した菌を、各薬剤を含む血液寒天平板培地に面線塗抹した。血液寒天平板培地にはheart infusion培地を用い、5%の割に馬血液を加えた。各薬剤の濃度は表中に示すとおりで、100mcg/ml以下の倍数希釈によつた。

## 4. 成績

Table 1は3薬剤(PMDM・LM・EM)の1971年分離A群溶連菌126株に対する感受性を示したものである。PMDMおよびLMのMICは0.39~100mcg/ml、

Table 3 Sensitivity distribution of TC resistant strain ( $\geq 25$  mcg/ml)  
*Strept. hemolyticus* group A to PMDM, LM and EM

Drug	MIC	Year							
		1969		1970		1970			
		Hokkaido		Kansai		Tokyo			
		73	(100%)	24	(100%)	159	(100%)	33	(100%)
PMDM (mcg/ml)	>100					3	(1.9)	0	
	100	0				0		1	(3.0)
	50	2	(2.7)			1	(0.6)	2	(6.1)
	25	1	(1.4)			1	(0.6)	2	(6.1)
	12.5	1	(1.4)			1	(0.6)	1	(3.0)
	6.25	16	(21.9)			21	(13.2)	2	(6.1)
	3.13	50	(68.5)	0		121	(76.1)	25	(75.8)
	1.56	3	(4.1)	20	(83.3)	11	(6.9)	0	
	0.78	0	(1.4)	4	(16.7)	0			
0.39			0						
LM (mcg/ml)	>100					2	(1.3)		
	100					0			
	50					3	(1.9)		
	25	1	(1.4)			0		2	(6.1)
	12.5	1	(1.4)			0		1	(3.0)
	6.25	1	(1.4)			2	(1.3)	2	(6.1)
	3.13	1	(1.4)			0		0	
	1.56	1	(1.4)			3	(1.9)	0	
	0.78	15	(20.5)	0		32	(20.1)	7	(21.2)
0.39	53	(72.6)	21	(87.5)	113	(71.1)	21	(63.6)	
$\leq 0.20$	0		3	(12.5)	4	(2.5)	0		
EM (mcg/ml)	>1.56	3	(4.1)			5	(3.1)	5	(15.2)
	1.56	3	(4.1)			1	(0.6)	16	(48.5)
	0.78	16	(21.9)			0		1	(3.0)
	0.39	5	(6.8)			0		1	(3.0)
	0.20	18	(24.7)	0		9	(5.7)	0	
	0.10	15	(20.5)	17	(70.8)	38	(23.9)	4	(12.1)
	0.05	13	(17.8)	7	(29.2)	106	(66.7)	6	(18.2)
	0.025	0		0		0		0	
	0.013								

EM のそれは 0.05~100 mcg/ml で、感受性の peak は PMDM および LM は 0.78 mcg/ml, EM は 0.1 mcg/ml であった。

PMDM に比較して EM の MIC は低く, LM のそれは同等であった。しかし, これらの2薬剤は中等度および高度耐性株の割合が比較的多かった。

Table 2 は地域・年度別の感受性を検討したもので, 1969年北海道分離株256株に対する PMDM の MIC は 50~1.56 mcg/ml で, 96%は 6.25~1.56 mcg/ml であるが, 3.13 mcg/ml のものが最も多く 70.3%を占めている。しかし 50~12.5 mcg/ml のものが10株 (4.0

%)に見られたのが注目される。LM では92.6%が 0.78~0.39 mcg/ml の MIC を示したが, 25~12.5 mcg/ml のものが6株 (2.4%)にみられた。EM には耐性株は見られず, 76.2%が 0.2~0.05 mcg/ml の MIC を示した。

次に1970年分離株に対する PMDM の MIC は関西・東京・北海道とも 3.13 mcg/ml の MIC を示したものが多いが, 25 mcg/ml 以上の MIC を示したものは, 関西には1株もなく, 東京では7株 (3.3%)北海道では5株 (14.0%)に見られ, とくに東京では >100 mcg/ml の MIC を示したものが3株 (1.4%) あつたことは注

Table 4 Sensitivity to PMDM (distinction of strain type)

Strain type	mcg/ml						Total No. of strain
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	
1		3	5	1			9
3		1	2				3
4		14	7	1			22
6		5	7				12
12		3	18			2	26
NT		4	15				19
Total		30	54	2		2	91

目に値するようになる。LM については関西・東京・北海道とも 0.78~0.39 mcg/ml のものが大部分であるが、東京では 5 株 (2.3%) が 50 mcg/ml 以上の MIC を示した耐性株であった。また EM については耐性株はなかつたが、関西では 0.1 mcg/ml、東京では 0.05 mcg/ml、北海道では 1.56 mcg/ml の MIC を示したものが最も多かつた。これは EM の使用頻度による差によるものであろうか。

Table 3 は1969~1970年度分離のA群溶連菌の TC 耐性株289株 (≥25 mcg/ml) の 3 剤に対する感受性値を示したものである。ほとんどが Table 2 と同様の傾向を示したもので、特記すべき点は見当たらない。

Table 4 は大阪で分離したA群溶連菌に対する PMDM の MIC を菌型別に、桃山病院で検査した成績である。0.39~0.2 mcg/ml の MIC を示したものが92.3% を占めている点、Table 1 の成績より一段階低い MIC を示しており、12型菌の 5 株が 6.25~3.13 mcg/ml の MIC を示したのが注目される。

### III PMDM の通常量使用治療群

PMDM を使用した同じ時期に使用した EM の治療成績と比較しながら報告する。

#### 1. 投与方法

Table 5 に示すとおり、PMDM 43例に 1 日量 0.6~1.2 g、体重 kg 当り 30~60 mg (40~50 mg のものが多い) を、1 日 3~4 回に分けて 7 日間経口投与した。

EM は13例に 1 日量 0.4~0.8 g、体重 kg 当り 30~60 mg (30~40 mg のものが多い) を、1 日 4 回 6~7 日間経口投与した。

#### 2. 投与開始病日

Table 6 に示すとおり、両剤とも 2~4 病日に投与開始したものが多く、PMDM は81.4% (35例) が、また EM では84.6% (11例) がこの期間に使用開始している。しかし PMDM 使用群の中には、8 病日以降に使用開始したものが 3 例ある。

#### 3. 成績

##### a) 投与開始より下熱までの日数

PMDM 42例、EM 13例について検討してみると、Fig. 1 に示すとおり、EM は投与開始後 4 日目までに全例下熱し、とくに 2 日目までに84.6%が下熱している。これに対して PMDM では投与開始後 4 日目までに下熱した症例は64.8%で、2 日目までの下熱は33.3%であった。しかし 8 病日以降の下熱例や、投与期間中も終始微熱のあつたものが14.3%に認められた。

##### b) 投与開始より発疹消退までの日数

PMDM 41例、EM 13例について検討してみると、

Table 5 Method of administration

Drug	No. of patient	Duration (days)	Medication	Daily dose (g)
PMDM	43	7	3 times 22 cases	0.6~1.2
			4 times 21 cases	30~60 mg/kg
EM	13	6~7 日	4	0.4~0.8 30~60 mg/kg

Table 6 Date of clinical history at first medication

Date of clinical history	1	2	3	4	5	6	7	8~ days	Total cases
PMDM	1	9	18	8	3	1		3 cases	43
EM		3	5	3	2				13

Fig. 1 Number of days from first medication to fever reduction

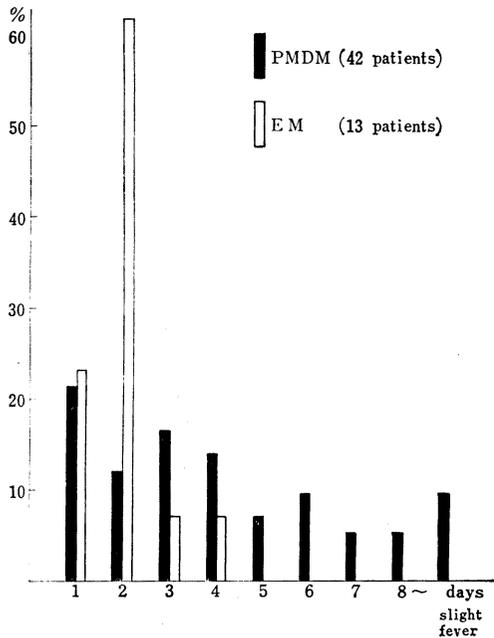


Fig. 2 Number of days from first medication to eruption disappeared

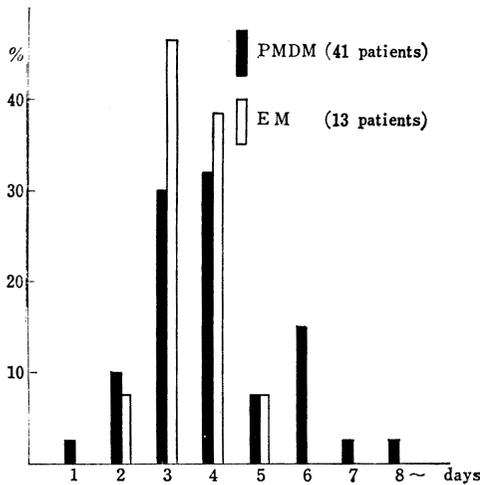


Fig. 3 Number of days from first medication to organisms disappeared

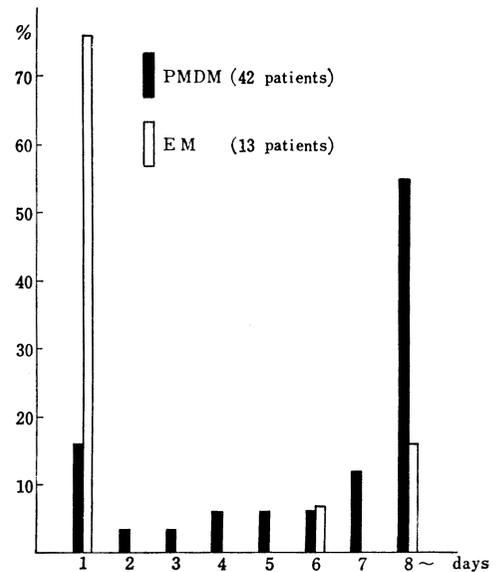


Fig. 2 のように両剤とも投与開始後 3~4 日目に発疹が消滅しているものが多く、PMDM 61.0%, EM 84.9% がこの期間に消滅している。しかし EM は投与開始後 2~5 日目の間に全例消滅しているのに反し、PMDM は 6 病日以降に消滅したものが 19.4% (8 例) あつた。

c) 投与開始より菌陰転までの日数

PMDM 42 例, EM 13 例について検討してみると, Fig. 3 のように, EM では 76.9% が投与開始翌日に菌が陰性になつているのに対し, PMDM では投与翌日に菌が陰性になつた症例は, わずかに 14.3% にすぎず, 投与 1 週間以内の陰転例は 19 例 (45.2%) で, 8 日目以後他の抗生物質使用により陰転した症例は 23 例 (54.8%) である。

d) 再排菌 (Table 7)

1 度菌陰性になつて, 投与終了後再び菌を検出した症例は, PMDM 68.4% (13/19), EM 36.4% (4/11) である。両剤とも投与終了後 4 日目以内に検出されているが, PMDM では 6 日目に 1 例検出されている。

4. 副作用

両剤とも嘔気・嘔吐・胃部不快感および下痢などの胃

Table 7 Re-appearance of organism (after the end of administration)

day	1	2	3	4	5	6	7	Total cases
PMDM	4	5	2	1		1		13
EM		1	2	1				4

Table 8 Liver function test and blood examination

No.	Age	Tested day of laboratory test	Liver function test					Blood determination		
			MG	ZST	GOT	GPT	ALP	Hb	RBC	WBC
1	6	4	5 <sup>u</sup>	3.2 <sup>u</sup>	24 <sup>u</sup>	7 <sup>u</sup>	17.8 <sup>u</sup>	g/dl	×10 <sup>4</sup>	
		11	4	5.3	31	11	18.3	11.5	408	8,500
2	6	5	3	2.4	26	11	13.5	11.8	432	7,100
		12	3	3.4	21	7	17.1	12.8	438	10,000
3	4	3	5	2.0	72	39	13.8	11.5	442	11,600
		11	4	3.8	27	6	13.3	12.8	406	12,300
4	4	4	4	5.8	23	6	11.7	12.3	427	6,800
5	7	7	4	3.9	24	14	14.2	11.8	428	7,700
6	8	4	4	1.9	25	11	11.5	12.3	468	10,800
		18	3	4.0	24	12	12.5	13.1	470	9,400
7	4	9	4	3.0	39	11	16.4	13.1	438	14,100
		23	3	6.3	25	13	12.5	11.5	383	12,500
8	8	10	4	5.9	27	15	18.0	14.2	496	12,300
		17	3	7.8	21	11	14.5	12.6	462	6,300

腸症状や発疹などの副作用は総て認められなかつた。

#### 5. 肝機能検査・血液検査

肝機能検査は Table 8 のように、Meulengracht・ZST・GOT・GPT・ALP について、PMDM 使用例 8 例について検査した。投与前後の検査では、特記すべき程の変化は見られず、病日の経過とともに改善されるも

のほうが多く、PMDM による障害と思われるようなものはなかつた。

血液検査では、血色素・赤血球数・白血球数について検査した。白血球数が投与前より投与後にわずかに増加したものが、6 例中 3 例にみられた。

Table 9 Clinical results

No.	Age	Sex	Started day	Daily dose (mg/kg)	Duration (day)	Total dose (g)	No. of days, fever reduction	No. of days, eruption disappeared	No. of days, organisms disappeared	Re-appear of organism	Side effect	Note
1	6	♀	5	1.6g(divid 4)64.0	7	11.2	3	3	1	+	-	Liver function
2	7	♀	5	2.0 ( " ) 80.0	7	14.0	3	1			-	"
3	8	♂	7	2.4 ( " ) 96.0	7	16.8	1		1	+	-	"
4	6	♂	4	2.0 ( " ) 90.9	7	14.0	3	3	1	+	-	"
5	13	♂	5	2.4 ( " ) 48.0	7	16.8	3	4			-	"
6	9	♀	5	2.0 ( " ) 80.0	7	14.0		4			-	Tympanitis (12 th day)
7	9	♂	4	2.0 ( " ) 74.1	7	14.0	2	4			-	
8	9	♂	4	2.0 ( " ) 69.0	5	10.0		3			-	
9	6	♀	5	2.0 ( " ) 117.7	7	14.0	1	3	3	-	-	Good
10	14	♂	3	1.6 ( " ) 41.6	7	11.2	5	4			-	

\*1 Temperature was normal at first medication.

\*2 Eruption was not observed at first medication.

\*3 Organisms was detected during period of administration, but was not detected by the change of the drug.

IV PMDM の倍量使用治療群

上述の PMDM の成績は、必ずしも満足すべき効果を得ていないので、猩紅熱患者10例に通常量の倍量投与を試み、前回の成績と比較してみた。

1. 投与方法

1日量 1.6~2.4g, 体重 kg 当り 40~120mg (70~90mgが多い) を1日4回に分け、1例を除き7日間経口投与した (Table 9)。

2. 投与開始病日

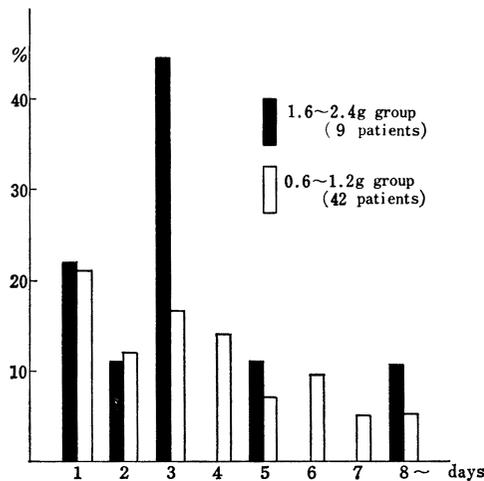
10例中9例が3~5病日に投与開始し、1例のみ8病日に開始している (Table 9)。

3. 成績

a) 投与開始より下熱までの日数

9例について検討してみると、7例 (77.7%) が投与開始3日以内に、もう1例が5日目に下熱したが、残る1例は投与期間中には下熱しなかつた。この成績を前回の成績と比較してみると Fig. 4 のように前回の3日目までに下熱した症例は 21/42 (50.0%) で、今回のほうがすぐれている。

Fig. 4 Number of days from first medication to fever reduction



b) 投与開始より発疹消褪までの日数

9例について検討してみると、投与開始より3~4日目までに全例が発疹の消褪をみている。この成績を前回の成績と比較してみると、Fig. 5 のように、前回なかなか消褪しない症例もあり、4日目までの疹消褪は 30/41 (73.2%) で、前回よりも早く消褪している。

c) 投与開始より菌陰転までの日数

10例中投与翌日3例、投与3日目1例が菌陰性となつ

Fig. 5 Number of days from first medication to eruption disappeared

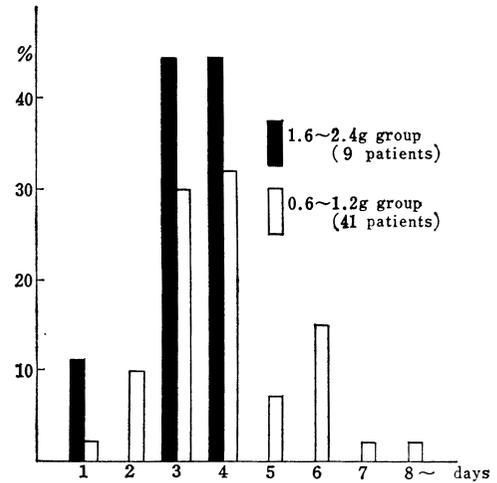
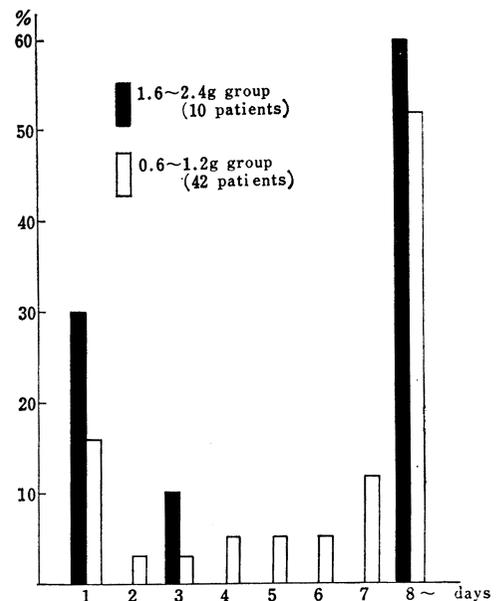


Fig. 6 Number of days from first medication to organisms disappeared



たが、他の6例は投与期間中も菌陽性で、投与期間中 (1例)あるいは投与終了後他の抗生物質投与によつて菌陰性となつたものである。前回の成績と比較してみると、Fig. 6 に示すように、前回は投与3日目までに菌陰性になつたものは 8/42 (19.1%) で、今回のほうがすぐれている。

d) 再排菌

投与期間中に菌陰性になつた4例について検討してみ

Table 10 Liver function test and blood examination

No.	Age	Tested day of laboratory test	Liver function test						Blood determination		
			MG	ZST	GOT	GPT	ALP	LDH	Hb	RBC	WBC
1	6	5	u 4	u 6.9	u 21	u 11	u 11.9	u 245	g/ml 12.3	×10 <sup>4</sup> 408	9,100
		13	<6*	8.6	16	7	11.8	390	12.0	461	17,800
2	7	6	5	3.2	19	8	16.3	205	11.8	467	10,400
		13	4	3.6	24	15	23.5	265	12.3	436	10,600
3	8	7	5	2.5	13	8	16.4	290	12.0	461	8,400
		14	4	4.0	17	13	20.7	220	13.4	504	3,500
4	13	6	5	6.2	19	9	15.5	275	14.4	516	10,000
		12	4	7.4	11	13	18.8	250	13.1	472	6,200

\* Hemolysis (H)

ると、4例中3例までが再排菌をみた。1例のみ再排菌をみなかったのは、体重 kg 当り 117.7 mg を使用した例である。前回の再排菌の成績 13/19(68.4%) と比較して、余り差はないように思われる。

#### 4. 副作用

胃腸症状や発疹などの副作用は今回も全くなかった。

#### 5. 肝機能検査・血液検査 (Table 10)

4例について前回と同様の検査を実施したが、投与前後で特記すべき所見は見られなかった。

### V. 総括および考案

1) 1969~1971年度に猩紅熱患者から分離されたA群溶連菌について、propionylmaridomycin, leucomycin および erythromycin の試験管内抗菌力試験を行ない感受性を測定した。成績に示したとおりこれら macrolide 系薬剤に中等度ないし高度耐性を示す菌株が数%であるが認められた。

Leucomycin, spiramycin など耐性非誘導型の16員環群マクロライドと erythromycin など耐性誘導型14員環群マクロライドの間には不完全交叉耐性を示すことから、耐性非誘導型マクロライドの propionylmaridomycin, leucomycin の耐性は前述のとおり erythro-

mycin の臨床的使用頻度によるものと考えられる。しかし、年度的に感受性値がやや動揺するとはいえ大部分の菌株はよい感受性値を示しているといえる。

2) 臨床効果のうち症状に対する効果では、投与開始より下熱までの日数・発疹消褪までの日数および菌陰転までの日数では propionylmaridomycin はいずれも EM におとるが、propionylmaridomycin 倍量投与群は propionylmaridomycin 通常量投与群より遙かにすぐれた成績であった。

3) 再排菌は propionylmaridomycin 通常量投与群のみならず、propionylmaridomycin 倍量投与群・erythromycin 群にも数例ずつあった。しかし propionylmaridomycin 倍量投与群のうち、体重 kg 当り 117.7 mg を投与した症例では再排菌はみられず、相当量使用すれば有効であることがわかり、注目に値する1例であった。

4) Propionylmaridomycin 使用例では AB-PC にみられるような副作用としての発疹や胃腸症状は全く見られなかった点を考慮して、体重 kg 当り 100 mg 以上の大量を使用して検討することが、今後の課題であるように思われる。

## THERAPEUTIC EFFECTS OF PROPIONYLMARIDOMYCIN ON THE SCARLET FEVER

Study Group of the Scarlet Fever (Chairman : YASUZO NAKAMIZO)

YASUZO NAKAMIZO and MASAHIRO TSUJI

Tokyo Ebara Municipal Hospital

AKIRA HIRAYAMA, HAJIME ISOGAI and SHUTARO SATAKE

Tokyo Bokuto Municipal Hospital

TATSU IMURA, CHOSEI SIMIZU and TOKUO YAMASHITA

Tokyo Toshima Municipal Hospital

KUNIO NAKAJIMA and TOSHIHIKO TANIGAKI

Osaka Municipal Momoyama Hospital

NOBUO OKUBO, YOSHIKATSU KASHIWAGI and MINORU SHIBATA

Tokyo-to Laboratories for Medical Science

1) *In vitro* antibacterial activities of propionylmaridomycin, leucomycin and erythromycin against clinical isolates of A-group *Streptococcus* obtained from the scarlet fever patients in 1969~1971 were studied.

Some strains obtained in Hokkaido and Tokyo in 1969 and 1970 were already resistant to propionylmaridomycin and leucomycin of which MIC was 25 mcg/ml or higher.

Most clinical isolates, however, were susceptible at the MIC of 6.25~1.56 mcg/ml and 0.78~0.39 mcg/ml to propionylmaridomycin and leucomycin, respectively. On the other hand, the MICs of clinically isolated strains in 1971 were almost distributed between 0.39 mcg/ml and 1.56 mcg/ml, and only one strain, the MIC was over 100 mcg/ml.

2) Clinical effects of propionylmaridomycin observed in terms of days of pyretolysis from the start of administration, disappearance of skin rash and bacterial elimination seemed a little inferior to those of erythromycin.

Much more favourable effects were obtained when the dose of propionylmaridomycin was increased twice as large as the usual dosage.

3) In some cases, bacteria relapsed not only in the usual-dose group of propionylmaridomycin but also in the double-dose group of propionylmaridomycin, and in the leucomycin group.

One patient given 117.7 mg/kg of propionylmaridomycin showed no recurrence of bacteria that is noteworthy because it indicates the efficacy at increased doses.

4) No noticeable adverse reactions such as skin rash and gastrointestinal disorders were observed unlike in the case of aminobenzylpenicillin.

These findings suggest that further clinical trials with this antibiotic at 100 mg/kg and higher would be worthy to be carried out.