

血液疾患にともなう深在性真菌症に対する miconazole の臨床的検討

—多施設による協同研究—

外山圭助・鳥居泰志
東京医科大学内科第一講座*

平嶋邦猛・福田正高
埼玉医科大学第一内科

徳弘英生・塩谷茂
北里大学内科

菊池正夫
国家公務員等共済組合連合会立川病院内科

青木功
杏林大学第二内科

池田康夫
慶応義塾大学輸血センター

村瀬忠
国立東京第二病院内科

北原光夫・高橋幸則
済生会中央病院内科

若林芳久
順天堂大学内科

鶴岡延熹・佐野元春
昭和大学血液内科

鎌倉正英
帝京大学第一内科

青木延雄・加藤淳
東京医科歯科大学第一内科

白井達男・野島全生
東邦大学第一内科

小野沢康輔・坂巻壽
都立駒込病院内科

衣笠恵士・足立山夫
都立墨東病院内科

森真由美
都立老人医療センター血液科

*東京都新宿区新宿 6-1-1

鈴木 憲 史

日赤医療センター内科

大 島 年 照・竹 内 一

日本大学第一内科

(平成元年11月17日受付・平成2年2月21日受理)

血液疾患に合併した深在性真菌症103例に miconazole を1回400 mg, 1日2～4回点滴静注した。平均投与期間は 18.3 ± 13.1 日である。

解析対象は87例で、結果は以下に示すごとくである。

1. 87例中著効10例, 有効45例で有効率は63%であった。また投与量別では, miconazole 800 mg/day 以下群では有効率50%, 1,200 mg/day 以上群では有効率69%であった。
2. 真菌検査を治療前後で行った。23例中8例で真菌の消失が, 4例で減少がみられた。
3. 胸部 X 線学的には42例中2例で陰影の消失が, 18例で改善がみられた。
4. 103例中9例(8.7%)に副作用がみられた。

Key words: Myconazole, Deep-seated fungal infections, Multi-institute study, Hematological diseases

近年血液内科領域において、急性白血病に対する化学療法は一段と強力なものとなり、治療成績も向上してきている。一方、化学療法が強力になればなるほど、結果として発症する感染症が問題となる。細菌感染に対しては次々と優れた抗生物質が開発され、かなりの治療効果の向上が期待されるが、その一方で、真菌による重篤な感染症が増加してきている。古くから使用されている抗真菌剤として amphotericin B と flucytosine があるが、前者は副作用が多いこと、後者は耐性を獲得しやすきことなど、必ずしも満足のいく治療剤ではなかった。

一方、我が国で最近繁用されるようになった miconazole は副作用が少なく耐性を獲得しないという特徴を有している。今回、我々は血液疾患に合併した真菌症における miconazole の治療効果を多施設協同で検討し、興味のある結果を得たので報告する。

I. 試 験 方 法

(1) 対 象

昭和63年3月から平成元年3月までの間に協同研究参加17施設にて治療を受けた血液疾患に合併した真菌症103例を対象とした。

対象は真菌同定例と真菌非同定例で、前者は起因菌の同定された真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症であり、後者は発熱時に適切と思われる抗生物質を大量に、原則として7日間以上投与しても解熱しない症例で、胸部 X 線所見、白血球数および真菌検査などにより真菌症が強く疑われる症例とした。

なお、抗生物質の投与期間が7日間未満でも真菌症

の疑いが強いものは真菌症の治療を行い、真菌非同定例に含めた。

(2) 薬 剤 お よ び 投 与 方 法

被検薬として、1アンプル20 ml 中に miconazole 200 mg を含有するフロリード F 注(持田製薬)を使用した。

投与方法は、miconazole を生理食塩液、5%ブドウ糖液などで希釈し、通常、成人には初回200 mg より開始し、原則として1回400 mg を1日2～4回(1日量800～1,600 mg)、30～60分以上かけて点滴静注を行った。

投与期間は原則として8日間以上とし、7日間以下のものについては効果判定可能なものについてのみ採用とした。

(3) 併 用 薬

一般細菌に対する抗生物質ならびに、非吸収性の amphotericin B 経口剤の併用は可としたが、amphotericin B 注射剤ならびに flucytosine などの深在性真菌症治療剤の併用は禁止とした。なお、消化管真菌症ではすべての真菌症治療剤の併用を禁止した。

(4) 観 察 項 目 お よ び 評 価 方 法

① 臨 床 症 状

気管支・肺真菌症では、発熱、咳嗽、喀痰、血痰、咯血、呼吸困難、胸痛などを、消化管真菌症では、嚥下痛、胸骨下痛などを、真菌血症では、発熱、肺血症様症状などを観察した。

② 胸 部 X 線 検 査 お よ び 食 道 内 視 鏡 検 査

Table 1. Cases excluded from evaluation of clinical efficacy

Reason	No. of cases	
Short duration of administration (less than 7 days)	death	7
	others	6
Discontinued due to side effects	1	
Others	2	

Table 2. Backgrounds of patients

Sex	Male	53
	Female	34
Age	10 ~ 19	3
	20 ~ 29	12
	30 ~ 39	9
	40 ~ 49	16
	50 ~ 59	24
	60 ~ 69	14
	70 ~ 79	8
	80 ~	1
Underlying disease	acute myelogenous leukemia	56
	acute lymphatic leukemia	8
	malignant lymphoma	10
	chronic myelogenous leukemia	3
	myelodysplastic syndrome	4
	aplastic anemia	3
	multiple myeloma	2
	adult T-cell leukemia	1
Duration of administration of miconazole (days)	~ 7	9
	8 ~ 14	32
	15 ~ 21	26
	22 ~ 28	7
	29 ~ 35	5
	36 ~ 42	4
	43 ~ 49	2
	50 ~	2
(mean duration = 18.3 ± 13.1)		

③真菌学的検査

気管支・肺真菌症では、喀出痰、咽頭ぬぐい液、気管支洗浄液などを、消化管真菌症では、口腔内、糞便などを、尿路真菌症では、中間尿、カテーテル尿などを、真菌血症では血液を培養した。さらに必要に応じて各々の検体において顕微鏡的検査を行った。

以上の3項目を観察し、それぞれ改善度を4段階(著効、有効、やや有効、不変・悪化)に評価した。

総合臨床効果については、臨床症状、胸部 X 線検査および真菌学検査の改善度を総合的に判断して判定を行った。また、あわせて副作用についても検討した。

(5) カンジダ抗原検査

Miconazole 投与開始前に血中カンジダ抗原の検査を行った。試薬は、ラムコ社製の CAND-TEC を用いた。測定原理はラテックス凝集反応であり、検体として血清 20 μ l を使用した。

II. 成績

(1) 症例

試験薬剤投与症例は全体で 103 例であったがそのうち解析可能な対象症例は 87 例で、解析除外対象は 16 例であった (Table 1)。

解析対象 87 例中、真菌が同定でき、真菌症と判断したものが 19 例、真菌症が疑われたものが 68 例であった。

(2) 背景因子 (Table 2)

男性 53 例、女性 34 例、平均年齢 49.6 ± 16.0 歳で、50 歳台が 24 例と多かった。また、基礎疾患はほとんどが急性骨髄性白血病であった。

併用薬に関して、対象症例 87 例中、miconazole 単独 5 例、抗生物質併用 57 例、amphotericin B 経口併用 1 例、抗生物質および amphotericin B 経口併用 24 例であった。なお、消化管真菌症では amphotericin B 経口剤は併用していない。

(3) 評価

①真菌学的効果

真菌の検出は 45 例、55 か所で認められた。部位別では、咽頭ぬぐい液 20、喀出痰 12、尿 8、血液 5、糞便 6、そして IVH カテーテル、気管支洗浄液、口腔内、皮膚が各々 1 であった。

原因真菌別では *Candida* 属 44、*Aspergillus* 属 2、*Trichosporon* 属 2、その他 8、であった。これらのうち、治療後真菌検査を実施できたものは 23 例、35 か所

Table 3. Mycological effect (23 cases, 35 points)

Isolates	Eradicated	Decreased	Persisted	Increased	Total
Throat swab	3	4	7	0	14
Sputum	4	3	2	0	9
Blood	1	0	1	1	3
Feces	0	1	1	0	2
Urine	1	4	1	0	6
IVH catheter	1	0	0	0	1
Total	10 (29%)	12 (34%)	12 (34%)	1 (3%)	35

Table 4. Effect for chest X-ray findings

Daily dosage	Excellent	Good	No change	Poor	Total
400 mg	0	1	1	1	3
600 mg	1	1	2	0	4
800 mg	0	1	1	2	4
1,200 mg	0	8	4	3	15
1,600 mg	1	7	4	4	16
Total	2 (5%)	18 (43%)	12 (28%)	10 (24%)	42

Table 5-A. Total clinical efficacy

Diagnosis		Excellent	Good	Poor	Effective rate
Mycosis	Pulmonary	1	3	7	36 %
	Sepsis	2	1	2	60 %
	Gastrointestinal	0	1	2	33 %
	Sub-total	3	5	11	42 %
Suspected mycosis	Pulmonary	6	14	14	59 %
	Sepsis	1	22	6	79 %
	Others*	0	4	1	80 %
	Sub-total	7	40	21	69 %
Total		10	45	32	63 %

* : Urinary tract 2, Liver 2, Gastrointestine 1

Table 5-B. Total clinical efficacy (mycosis)

Diagnosis		Excellent	Good	Poor
Pulmonary	Candida	1	3	4
	Aspergillus			2
	Trichosporon			1
Sepsis	Candida	2	1	1
	Trichosporon			1
Gastrointestinal	Candida		1	2
Total		3	5	11

であり、真菌消失ならびに減少は22か所(63%)に認められた(Table 3)。

②胸部X線所見の推移 (Table 4)

42例中2例に陰影の消失が、18例に改善が認められ改善率は48%であった。これを1日当りの投与量別で見ると、800 mg/day以下では、改善以上が11例中4例で改善率が36%、1,200 mg/day以上では、改善以上が31例中16例で改善率が52%と後者で高い改善率が認められた。

③総合臨床効果 (Table 5-A, B)

87例中著効10例、有効45例、無効32例で有効率は63%であった(やや有効または不変、悪化はすべて無

効に含めた)。そのうち真菌症は19例で、有効率は42%、真菌症の疑いは68例で、有効率は69%であった(Table 5-A)。

また、原因菌別にみると、*Candida*では著効3例、有効5例、無効7例、*Aspergillus*では2例とも無効、*Trichosporon*も2例とも無効であった(Table 5-B)。

④投与量別総合臨床効果 (Table 6)

Miconazoleの1日投与量別に効果を検討したところ、高用量使用例で有効率が高い傾向にあり、800 mg/day以下と1,200 mg/day以上の2群では、前者では有効率50%、後者では69%と、統計学的に差のある

Table 6. Daily dosage and total clinical efficacy

Daily dosage	Excellent	Good	Poor	Effective rate	χ^2 Cal
400 mg	0	2	4	33 %	
600 mg	2	0	4	33 %	
800 mg	1	8	5	64 %	
Sub-total	3	10	13	50 %	
1,200 mg	3	23	9	74 %	
1,600 mg	4	12	10	61 %	
Sub-total	7	35	19	69 %	

p < 0.10

Table 7-A. Total clinical efficacy and number of neutrophils

	Excellent	Good	Poor	Total
Low count group	1 (4 %)	6 (25 %)	17 (71 %)	24
High count group	8 (28 %)	12 (41 %)	9 (31 %)	29
Rising count group		21 (91 %)	2 (9 %)	23
Falling count group	1 (25 %)	1 (25 %)	2 (50 %)	4
Totals	10 (13 %)	40 (50 %)	30 (37 %)	80 (100 %)

Key) Low count group : Neutrophil count was less than 200/mm³ over the entire period
 High count group : Neutrophil count was 200/mm³ or more over the entire period
 Rising count group : Neutrophil count rose above 200/mm³ during the treatment period
 Falling count group : Neutrophil count fell below 200/mm³ during the treatment period

Table 7-B. Total clinical efficacy (low neutrophil count group, N=24)

Daily dosage	Excellent	Good	Poor	Total
800 mg			2	2
1,200 mg	1	2	6	9
1,600 mg		4	9	13
Totals	1 (4 %)	6 (25 %)	17 (71 %)	24 (100 %)

傾向が認められた。

⑤好中球数別総合臨床効果 (Table 7-A, B)

好中球数別に4群に分け有効率を検討した。低値群は29%、高値群は69%、上昇群は91%、減少群は50%であった。

(4) カンジダ抗原検査 (Table 8)

28例にカンジテックによる抗原検査を実施した。カンジダ症では7例中4例(57%)で陽性、真菌症の疑

いでは21例中2例(10%)で陽性がみられた。これら陽性6例に対する miconazole の効果は真菌症で有効2例、真菌症の疑いで有効1例であった。

(5) 副作用 (Table 9)

投与対象103例中9例(8.7%)に副作用がみられた。主なものは嘔気・嘔吐などの消化器系の副作用で5例にみられた。その他に皮疹が3例にみられるが、いずれもセフェム系の抗生物質を併用していた。転帰

Table 8. *Candida* antigen test (N=28)

	Cand Tec	
	Positive	Negative
Mycosis	4 (57%)	3 (43%)
Suspected mycosis	2 (10%)	19 (90%)

Table 9. Side effects

Case (sex, age)	Daily dosage	Side effect	Outcome
1. Male (53 yrs)	1,200 mg	1 day p.a. Nausea, vomiting 2 weeks p.a. Hyperlipemia	Continued administration possible in both occasions. Disappeared after administration ended.
2. Female (67 yrs)	1,200 mg	2 days p.a. Vomiting	Disappeared next day upon treatment
3. Male (44 yrs)	1,200 mg	1 day p.a. Nausea, loss of appetite	Continued administration possible. Disappeared after 1 week
4. Male (68 yrs)	1,200 mg	1 day p.a. Nausea, vomiting	Administration terminated
5. Female (35 yrs)	600 mg	1 day p.a. Nausea, vomiting	Lengthening of administration time alleviated symptoms. Continued administration possible
6. Female (63 yrs)	1,200 mg	11 days p.a. Angitis	Administration route changed subclavian vein
7. Female (71 yrs)	1,600 mg	15 days p.a. Rash	Administration terminated
8. Male (49 yrs)	800 mg	Time unknown Rash, loss of appetite, general lassitude	Administration terminated
9. Male (28 yrs)	400 mg	6 days p.a. Rash	Administration terminated

KEY) p.a. : Post-administration

については表に示すごとくである。また、投与量別には一定の傾向はみられなかった。

III. 考 察

近年血液内科領域においては真菌症をいかに治療するかが重大な関心事となってきた。したがって真菌に対する特効薬の開発が望まれるところである。現在使用されている抗真菌剤の amphotericin B 注射剤は副作用が多く使用しにくい。Flucytosine も臨床使用開始後約 10 年を経て、耐性菌の問題もあり、十分な治療効果を上げていない。

Miconazole は、imidazole 系の抗真菌剤で、*Candida* 属、*Aspergillus* 属、*Cryptococcus* 属を含む広い抗

菌スペクトルを有し、欧米において繁用されている^{1,2)}。本邦においても真菌症に対する miconazole の効果が検討されているが³⁻⁶⁾、血液内科領域の報告は症例が少なく、miconazole の適切な使用方法についてはいまだに充分解決されたとは言えない。そこで我々は、血液内科 17 施設による協同研究を行い興味のある結果を得た。

まず真菌の検出であるが、87 例中 45 例 (56 か所) に認められ、そのうちのほとんどが *Candida* であった。ところが真菌症の確定診断で問題となるのが、この *Candida* が常在菌であり血液あるいは病巣部で検出されない限り確定診断できないという点である。し

たがって今回は、真菌の検出以外に臨床症状（発熱を含む）、胸部 X 線所見および内視鏡所見などを総合的に判断し、19 例を真菌症と診断した。

また、今回は試みとしてカンジダ抗原検査を実施した。この方法⁷⁾はウサギ抗カンジダ抗体を用いたラテックス凝集法で、真菌の中でも *Candida* 属のみに反応する特異性の高いものである。GENTRY⁸⁾は33例のカンジダ症患者での検討で91%の陽性率を示したと報告している。我々はこの検査を28例に実施した。その内訳はカンジダ症7例、真菌症の疑い21例であり前者では7例中4例(57%)に、後者では21例中2例に陽性を認めた。GENTRY らの報告と比べ陽性率が57%と低いが、症例数が少ないため今後の検討を待ちたい。

今回の検討での miconazole の有効率は63% (55/87)で、西村ら⁹⁾の42.9% (6/14)、松浦ら¹⁰⁾の42% (5/12)と比べて有効性が高かった。西村らの miconazole の1日投与量はほとんどの症例で400~600 mg であるのに対し、我々は Table 6 に示すごとく1,200~1,600 mg 使用した症例が多く、有効率の差は1日投与量の違いに基づくものとも考えられる。

従来の本邦の報告と比べ miconazole を1日1,200~1,600 mg (400 mg/回×3~4) と高用量を採用した理由は MIC 値を上回る血中濃度、あるいは MIC 値に近い血中濃度を少しでも長く保つためである。平谷¹¹⁾によれば各種真菌に対する MIC 値は、*Candida albicans* を含む *Candida* 属 $\leq 0.44 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ *Cryptococcus neoformans* $\leq 0.04 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$ *Aspergillus fumigatus* $\leq 2.5 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ である。一方、400 mg を反復投与した時の血中濃度は、点滴開始後1時間すなわち点滴終了時にピークに達し、平均1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった¹²⁾。また、点滴開始から2, 4, 8時間後の平均レベルはそれぞれ0.69, 0.41, 0.31 $\mu\text{g/ml}$ であり、各種真菌の MIC 値を大体上回る血中濃度である。

内田¹³⁾はマウス実験的カンジダ症で miconazole の充分な血中濃度が得られないにもかかわらず明らかな治療効果が認められたことから MIC 値と血中濃度との関係が単純ではないことを示唆している。VAN¹⁴⁾は miconazole が種々の真菌に対して MIC 値以下の幅広い濃度域で部分的な発育阻止作用を示すと報告しており、*in vitro* と異なり臨床では血中濃度が MIC 値を上回らなくとも治療効果があるのかも知れない。ROLINSON¹⁵⁾は、ある種の感染症においては、病原菌の発育速度を低下させるだけで充分な治療効果が得られ、したがって血中濃度が部分的阻止濃度でも充分であるとしている。しかし、これらの考え方が顆粒球減少を伴う血液疾患の場合にも適応されるか否かは明らかで

ない。

今回の我々の検討で、高用量 (1,200 mg/day 以上) の方が低用量 (800 mg/day 以下) より有効率が高かったことは、顆粒球減少症では血中濃度が充分高い必要があるのではないかということを示しているのかも知れない。

従来、真菌症に対する効果を好中球数別に検討した報告はほとんど見当たらないので、我々は Table 7-A に示すごとく4群に分け検討した。好中球低値群ではある程度予想はしていたがやはり有効率が低く、好中球高値群では高い有効率を示した。したがって、今後は好中球減少時の miconazole の投与法の工夫が必要であろう。

一方、従来と比べ高用量を使用したため副作用の増加が危惧されたが、今回の副作用の発生率は8.7% (9/103) で従来の集計結果の16.2% (106/653)¹⁶⁾ より低かった。

以上、ミコナゾールは血液疾患合併深在性真菌症に有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) WIGARD J R et al.: Prevention of fungal sepsis in patients with prolonged neutropenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous miconazole. *Amer J Med* 83, 1103~1110, 1987
- 2) BODEY G P et al.: Effect of systemic antimicrobial prophylaxis on microbial flora. *antimicrob Agents Chemother* 21, 367~372, 1982
- 3) 澤江義郎, 他: 静注用 Miconazole の基礎的、臨床的検討。 *Jap J Antibiotics* 40, 271~283, 1987
- 4) 澤田博義, 他: 主として造血器疾患患者に続発する真菌感染症に対する Miconazole (MJR-1761) の臨床効果の検討。 *基礎と臨床* 18, 633~638, 1984
- 5) 牧野虎彦, 他: 造血器腫瘍患者にみられた肺真菌感染症にたいする Miconazole の治療効果。 *臨床と研究* 66, 1673~1678, 1989
- 6) 池本秀雄, 他: ミコナゾールの深在性真菌症に対する臨床試験成績。 *Jap J Antibiotics* 37, 615~662, 1984
- 7) FUNG J C et al.: *Candida* detection system (CAND-TEC) to differentiate between *candida albicans* colonization and disease. *J. Clin. Microbiol.* 24, 542~547, 1986
- 8) GENTRY L O et al.: Latex agglutination test for detection of *Candida* antigen in patients with disseminated disease. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 2, 122~128, 1983
- 9) 西村利郎, 他: 急性白血病患者における抗真菌剤 miconazole の使用経験について。 *内科宝函* 35, 11~14, 1988
- 10) 松浦 周, 他: 造血器腫瘍に合併した重症感染症に

- 対する miconazole 点滴静注の治療効果。臨床と研究 65, 274~278, 1988
- 11) 平谷民雄, 山口英世: イミダゾール系抗真菌剤 miconazole (base) の *in vitro* 抗菌活性。Chemotherapy 32, 534~540, 1984
- 12) 内田勝久, 山口英世: miconazole の生物学的検定法およびそれによるヒト体液内濃度の測定。Chemotherapy 32, 541~546, 1984
- 13) 内田勝久, 山口英世: マウス実験的カンジダ症における miconazole 注射剤の治療効果。Chemotherapy 32, 547~554, 1984
- 14) VAN CUTSEM J M, THIEPONT D: Miconazole, a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity, Chemotherapy (Basel), 17, 392~404, 1972
- 15) ROLINSON G N: Subinhibitory concentration of antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 3, 111~113, 1977
- 16) フロリード F 注添付文書: N 4, 1988

MICONAZOLE FOR DEEP-SEATED FUNGAL INFECTIONS ASSOCIATED WITH HEMATOLOGICAL DISEASES: A MULTI-INSTITUTE STUDY

KEISUKE TOYAMA and YASUSHI TORII

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College,
6-7-1 Nishi-shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

KUNITAKE HIRASHIMA and MASATAKE FUKUDA

First Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

HIDEO TOKUHIRO and SHIGERU SHIONOYA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kitasato University

MASAO KIKUCHI

Department of Internal Medicine, Tachikawa Kyosai Hospital

ISAO AOKI

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyourin University

YASUO IKEDA

Blood Center, School of Medicine, Keio University

TADASHI MURASE

Department of Internal Medicine, National Tokyo Second Hospital

MITSUO KITAHARA and YUKINORI TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Saiseikai Central Hospital

YOSHIHISA WAKABAYASHI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

NOBUYOSHI TSURUOKA and MOTOHARU SANO

Department of Hematology, School of Medicine, Shyouwa University

MASAHIDE KAMAKURA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University

NOBUO AOKI and ATSUSHI KATO

First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University

TATSUO SHIRAI and ZENSEI NOJIMA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toho University

YASUKE ONOZAWA and HISASHI SAKAMAKI

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

KEISHI KINUGASA and YAMAO ADACHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital

MAYUMI MORI

Department of Hematology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

KENSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

TOSHITERU OHSHIMA and JIN TAKEUCHI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nihon University

Miconazole was administered by intravenous infusion in 400 mg doses two to four times daily to 103 patients with deep-seated fungal infections associated with hematological diseases. The mean duration of administration was 18.3 ± 13.1 days. The data of 87 of these cases were used for analysis. The results were as follows.

1. Out of 87, marked efficacy was seen in 10 cases and efficacy in 45. The overall efficacy rate was 63 %, the efficacy rate in the group administered up to 800 mg/day of miconazole was 50 %, and that in the group receiving more than 1,200 mg/day was 69 %.

2. The fungus was eliminated in 8 and reduced in 4 of the 23 cases in which mycological examination was done before and after treatment with miconazole.

3. In chest X-ray films of 42 cases, shadows disappeared in 2 and improved in 18.

4. Side effects occurred in 9 (8.7 %) of 103 cases, none of them being serious.

We consider miconazole a potent antifungal agent for treatment of deep-seated fungal infections associated with hematological diseases.