

症例1:被疑薬 カンデサルタン シレキセチル

性別 年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用	
			経過及び処置	
母: 30代 出生 児: 女兒	高血圧 (糖尿病)	不明 約2年間	出生児:口唇口蓋裂、頭蓋骨形成不全	
			投与開始日	患児の母は、糖尿病・高血圧を指摘され、他院にてメトホルミンおよび本剤内服にて加療。
			投与約2年後	母体は初産婦。 自然妊娠にて妊娠成立したが妊娠に気がつかず、妊娠中期に腹部緊満感を自覚し他院受診。
			投与約2年後 (投与中止日)	最終月経および超音波所見から妊娠33週5日と推定され、入院管理目的に当院へ紹介。
			中止24日後(出生0日後)	入院後、糖尿病・高血圧に対する加療をインスリン注射およびメチルドパ内服に変更。入院中の胎児エコーでは羊水過少はなく、そのほかの胎児奇形も認めなかった。 妊娠37週1日に自然陣痛発来し、分娩前に児心音の低下が認められたことから、吸引、圧出で頭位経膈分娩。
			中止25日後(出生1日後)	児はappropriate for datesの女児で、体重は2,436g、Apgar scoreは1分値8点/5分値9点、臍帯動脈血ガスはpH: 7.212、BE:- 7.6 mmol/L。 出生後、酸素投与により呼吸状態は安定。 児は糖尿病母体より出生のため入院。 入院時の身体所見:8cm×8cm大の大泉門・小泉門の開大、矢状縫合の離解あり。 特異顔貌はなかったが、口唇口蓋裂あり。
			中止28日後(出生4日後)	児の活気は良好で、四肢の筋緊張は保たれ、拘縮はなし。
			中止36日後(出生12日後)	甲状腺機能低下はなし。 X線画像では前頭骨から後頭骨にかけて頭蓋骨の低形成を認めた。 超音波検査では脳や心臓に明らかな奇形を認めず、頭蓋内出血もなし。
			中止3ヶ月後(出生3ヶ月後)	児に頭部CTを実施したが、前頭骨・頭頂骨・後頭骨・側頭骨の骨化部分が少なく離解していた。 児に甲状腺機能低下はなし。 児は全身状態良好であり、良好な体重増加が得られたことを確認したため退院。 反応は良好。頭部CTでは生直後と比して頭蓋骨の骨化は進み、月齢相当まで頭蓋骨形成が進んでいた。
併用薬:メトホルミン塩酸塩 備考:阿部真也,他:周産期医学 2017;47:1353-1355				

症例2:被疑薬 オルメサルタン モドキソミル

性別 年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用		
			経過及び処置		
母: 30歳代 出生 児: 第1子 女児 第2子 男児	もやもや病 (なし)	20mg 1年間	母:羊水過少 出生児(第1子、第2子):肺低形成、胎児腎臓腫大、新生児腎臓腫大、新生児近位尿管低形成、新生児呼吸不全		
			投与開始日 (1年前)	患児の母は、妊娠の1年前からもやもや病に対して本剤20mgを内服していた。自然妊娠し、妊娠に気づかないまま家族に腹部が大きくなってきていることを指摘され、A医産婦人科初診し、妊娠27週2日、性別が異なるために二絨毛膜二羊膜双胎と診断された。	
			投与中止日 (妊娠28週2日)	両児に羊水過少症を認めたため、妊娠28週2日二次施設のB医に紹介され同日入院となった。入院後ARB内服中止されたが、羊水量改善を認めず妊娠30週2日に当院へ救急搬送となった。	
			中止0日～26日後 (妊娠28週2日～32週0日)	当院入院時の経腹超音波検査で両児ともにMVPは0cm、両側腎臓は高輝度で28週2日から32週0日までに複数回計測されたTC/ACの最小値はそれぞれ第1子0.73、第2子で0.71と両児共に肺低形成が疑われた。第1子の右側腎臓は前後左右径41x21mm、長径55mm(正常値前後径22.4±1.7mm、長径40.6±2.8mm)、左側は前後左右径36×25mm、長径53mmと腫大していた。第2子も右側は前後左右径36×24mm、長径53mm、左側は前後左右径32×26mm、長径53mmと同様に腫大していた。両児ともに径10mmの膀胱は確認された。	
			中止後26日後(妊娠32週0日)	妊娠31週1日の超音波検査では両児羊水腔を認めなかったが、ARB中止後約5週間の妊娠32週0日に初めてMVP1cmを越える羊水腔が出現した。	
			中止後30日後(妊娠32週4日)	陣痛発来し、第1子骨盤位のため帝王切開術施行となった。 新生児所見(第1子): 性別:女児 Apgar score:1分値4点、5分値6点 臍帯動脈血pH値:7.129 新生児所見(第2子): 性別:男児 Apgar score:1分値6点、5分値7点 臍帯動脈血pH値:7.175 出生後気管挿管し、人工呼吸器管理を行ったが重篤な呼吸不全であり、尿流出もなく生後15時間で両児共に死亡した。 病理解剖(腎臓): 第1子の右20.0g、左20.0g、第2子の右22.5g、左27.0gと正常の15.0±4.4gより両児ともに著明に腫大していた。 組織学的検討(腎臓): 近位・遠位尿管の発育不良で特に近位尿管の低分化および数も減少しており、糸球体の上皮細胞(足突起)・近位尿管を染色するCD10免疫染色で近位尿管の有意な減少を認めた。 病理解剖(肺): 第1子の肺重量は右11.5g、左12.5g、第2子の肺重量は右12.0g、左14.5gで在胎32週出生児の正常の31.2±9.0gと比較すると50%未満であった。 組織学的検討(肺): 肺の成熟は両児ともに妊娠26週～38週頃の成熟度である終末囊期まで進んでいたが、肺動脈分岐数は第1子で2個、第2子で1個と満期産の正常範囲の4～5個より大幅に少なく、胸腔内に腫瘍や横隔膜ヘルニアなど認めなかったため、羊水過少症による肺低形成と診断した。	
併用被疑薬:なし 備考:齊藤大祐, 他: 鹿児島産科婦人科学会雑誌 2021;29:49-54					

症例3:被疑薬 バルサルタン

性別 年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用															
			経過及び処置															
母: 30代 出生 児: 女・0日	母: 高血圧 (母親:喘息、 胃食道逆流 性疾患、上 腹部痛) (出生児:低 出生体重児、 新生児呼吸 窮迫症候群)	40mg 391日間	出生児:頭蓋形成不全、新生児腎障害															
			投与開始日	家庭血圧がコントロールできておらず、本剤の投与開始。 投与202日目～投与209日目はボノプラザンフマル酸塩を服用していた。ラ ベプラゾールナトリウムは一度エソメプラゾールマグネシウム水和物に変更 したが、投与300日目より再度ラベプラゾールナトリウムに戻した。喘息持ち のためテオフィリン、腰痛のためロキソプロフェンナトリウム水和物、テブレノ ンを処方されることもあった。														
			不明 投与391日目(投与中止日)	胎動を感じ内科に相談したが、腸が動いているだけとの判断であった。 自己診断で妊娠反応陽性を確認し、産科受診。血圧184/123mmHg、体重 117kgの高度肥満で前回妊娠時より27kg増加していた。HbA1cは6.1%と高 めで、妊娠糖尿も疑われた。羊水量は正常であった。														
			中止3日後(出生日)	本剤とアムロジピンベシル酸塩は中止し、ニフェジピンに変更。 高血圧と骨盤位のため帝王切開にて出産。 在胎36週4日、出生体重2336g、Apgar score 7/7点。呼吸障害とアンジオ テンシンⅡ受容体拮抗剤内服母体児のため新生児科入院。 腎障害と頭蓋骨形成不全を認めた。頭蓋骨は薄く、大泉門5×4.5cm、小泉 門3×3cmと広く開いていた。右長管骨遠位端の舌状欠損。 また、新生児特異性呼吸窮迫症候群と診断し、気管内挿管し肺サーファク タント製剤(120mg/kg)を投与。人工呼吸管理を要した。鎮静のためにミダ ゾラム(0.1mg/kg/日)を使用。														
			中止4日後(出生1日後)	乏尿のため、フロセミド(1mg/kg)、生食(5mL/kg)を2回投与。高リン、低カ ルシウムのため、グルコン酸カルシウム水和物(3mL/kg/日)の投与開始。														
			中止6日後(出生3日後)	尿酸、クレアチニン上昇。多尿のため血清ナトリウム低下傾向で水分増量。 10%NaCl補充開始。フロセミド(1mg/kg/日)、スピロラクトン(1mg/kg/日) の内服開始。血圧は70/40mmHgで安定。														
			中止14日後(出生11日後)	グルコン酸カルシウム投与中止。														
			中止15日後(出生12日後)	人工換気を中止し抜管。ミダゾラム投与終了。														
			中止16日後(出生13日後)	酸素投与中止し、陽圧換気開始。 血清クレアチニン、尿酸は正常化。FENa(ナトリウム排泄分画)、RFI(腎不 全指数)はまだ高値。														
			中止17日後(出生14日後)	フロセミド、スピロラクトンの投与終了。														
中止19日後(出生16日後)	陽圧換気終了。																	
中止27日後(出生24日後)	10%NaClの投与終了。																	
中止29日後(出生26日後)	尿中NAGは24.1IU/Lとまだ高値。血清と尿の浸透圧は正常。PCO ₂ 正常化。 栄養は注入併用。尿多めのためミルクを多めにした。MRI:頭部明らかな異 常なし。両腎分葉大きめ。腎エコー:糸球体の構造はつきりしない。																	
中止43日後(出生40日後)	FENa、RFIは正常化。尿中NAGはまだ高値。ミルク全量経口哺乳。尿量は 落ち着いてきた。 体重増加不良であったが、ミルクアレルギーのため治療乳で体重増加は良 好となった。																	
中止49日後(出生46日後)	腎障害は回復。頭蓋骨形成不全は未回復。																	
臨床検査値																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>出生日</th> <th>出生3日後</th> <th>出生5日後</th> <th>出生11日後</th> <th>出生26日後</th> <th>出生40日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清クレアチニン(mg/dL)</td> <td>0.53</td> <td>1.49</td> <td>1.21</td> <td>0.52</td> <td>0.24</td> <td>0.21</td> </tr> </tbody> </table>						出生日	出生3日後	出生5日後	出生11日後	出生26日後	出生40日後	血清クレアチニン(mg/dL)	0.53	1.49	1.21	0.52	0.24	0.21
	出生日	出生3日後	出生5日後	出生11日後	出生26日後	出生40日後												
血清クレアチニン(mg/dL)	0.53	1.49	1.21	0.52	0.24	0.21												
併用薬:アムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン、ボノプラザンフマル酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ラベプラゾールナトリウム、テオフィリン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テブレノン																		

症例4: 被疑薬 アジルサルタン

性別 年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用			
			経過及び処置			
母: 30代 出生 児: 不明	高血圧 (糖尿病、肥 満)	20 mg (2日間) ↓ 40 mg (16日間)	母: なし 既往歴、患者の体質等: 喫煙 出生児: 新生児腎不全、新生児低血圧、急性腎障害、低血圧、脳虚血、胎便吸引症候群、肺水腫、呼吸不全、低酸素性虚血性脳症			
			投与開始前	1経妊1経産、喫煙あり、飲酒なし。 もともと月経不順があり妊娠に気づいていなかった。		
			投与開始日	娩出の1か月前に呼吸苦の悪化があり、高血圧、心不全、糖尿病の診断で本剤(20mg/日)、ニフェジピン、アゾセמיד、スピロラクトン、エンバグリフロジンの内服開始。		
			投与3日目 投与中止日 (投与17日目) (出生日)	本剤(40mg/日)増量。 腹痛と性器出血をきたし妊娠が判明、分娩となった。この日の服用をもって本剤中止。 <児の経過> 成熟度はNew Ballard score 38点で在胎38週相当だった。羊水混濁と努力呼吸があり胎便吸引症候群を疑ったが、除々に呼吸努力は改善し酸化も保たれていたため、室内気管理でABPC/AZT(アンピシリン/アズトレオナム)の投与を行った。 入室時、血圧60/29(40)mmHgであった(新生児の薬剤性低血圧)。血中Cys-C 7.07mg/L、Cre 1.33mg/dL、BUN 19mg/dLで、腹部エコーにて腎皮質は輝度上昇し腎血流は拡張期途絶していた(新生児の急性腎不全)。母体の本剤内服による影響と思われたが、電解質異常や代謝性アシドーシスはなく、10%ブドウ糖液の維持輸液で観察。		
			—	生後24時間後も無尿で、高カリウム血症を来したためフロセמיד投与とグルコース・インスリン療法を開始。 生後36時間から肺水腫をきたし、DPAP(呼吸気変換方式気道陽圧法)装着。昇圧と腎血流の改善目的にDOA(塩酸ドパミン)4γ、ADH(抗利尿ホルモン)0.001U/kg/minの投与を開始。 利尿得られず、Cre 4.43mg/dL、BUN 28mg/dLまで上昇。挿管、人工呼吸管理、CHDF(持続的血液濾過透析)を導入。 その後は除々に自尿が得られるようになり、CHDFは終了。新生児の急性腎不全、新生児の薬剤性低血圧軽快。		
			中止3日後	CHDF終了後も自尿が維持でき、DOA/ADHは終了。		
			中止6日後	撮像した頭部MRIでは、左大脳のlaminar necrosisと両側側脳室前角周囲の深部白質にFLAIR像低信号域(新生児の脳虚血)を認め、低酸素性脳症と思われた。新生児の脳虚血未回復。		
			中止10日後 中止15日後	経過中、時にミオクローヌス様の四肢のふるえやペダルを漕ぐような動きを認めたが、記録した脳波では異常所見は認めなかった。		
			中止16日後 中止18日後	哺乳、体重増加は良好で、代謝性アシドーシスもなく、体重3,414gで退院した。		
			日付不明	胎便吸引症候群、肺水腫、呼吸不全、低酸素性脳症転帰不明。		
臨床検査値						
			投与中止日(出生日)	中止3日後	中止13日後	中止18日後
血圧(mmHg)			60/29, 60/40	75/55	70/45	—
Cys-C(mg/L)			7.07	—	—	—
血中クレアチニン(mg/dL)			1.33, 2.04	4.43	2.01	—
BUN(mg/dL)			15, 19	28	15	—
体重(kg)			2.6	2.6	2.6	3.414
併用薬: ニフェジピン、アゾセמיד、スピロラクトン、エンバグリフロジン、ランソプラゾール						