

査読論文

「極低出生体重児の急性期管理見直しによる
脳室内出血発生率の変化」

内菌 広匡¹⁾、大槻祥一郎¹⁾、大森あゆ美¹⁾
 杉野 典子¹⁾、山本和歌子¹⁾、佐々木直哉¹⁾²⁾
 小川 昌宏²⁾、田中 滋己²⁾

国立病院機構三重中央医療センター

1) 小児科(新生児科)、2) 小児科

【要旨】

背景：三重中央医療センターは、総合周産期母子医療センターとして年間約40例の極低出生体重児の治療を行っている。2003年より新生児臨床研究ネットワークへのデータ登録を開始し、脳室内出血（IVH）発生率の高い施設であることが判明した。そこで当院は「周産期医療の質と安全の向上のための研究（INTACT）」に参加し、自施設の課題分析に基づく施設行動改善計画を立案・実施し、IVH発症の減少を試みた。

方法：対象患者は、2012年7月から2021年6月までに当院で出生した出生体重1500g未満の極低出生体重児で、データは診療録より後方視的に抽出した。2015年7月から急性期の呼吸・循環管理、看護ケアを変更し、介入前の3年間を前期、介入直後の3年間を中期、中期以降の3年間を後期として、3群間でのIVH発生率、入院期間中に発症したIVH以外の合併症発生率について検討した。

結果：対象患者は345例で、前期137例、中期105例、後期103例であった。IVH発生率は、前期39%、中期26%、後期23%で、後期は前期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p=0.034$ ）。重症IVH発生率は、前期15%、中期9%、後期4%で、後期は前期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p=0.018$ ）。在胎28週未満児の

IVH発生率は、前期57%、中期48%、後期34%、また重症IVH発生率は、前期24%、中期16%、後期7%で、ともに後期は前期に比べて有意に低下した（それぞれ前期vs. 後期； $p=0.041$ 、 $p=0.030$ ）。慢性肺疾患を除くIVH以外の合併症（死亡、肺出血、動脈管開存症、消化管穿孔、未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症）の発生率は、3群間で有意差を認めず、慢性肺疾患は後期が前期に比べて有意に増加した（前期37%vs. 後期53%； $p=0.037$ ）。

結語：新生児集中治療における急性期呼吸・循環管理、看護ケアを変更したことでIVH発生率の改善を認めた。今後も継続してチーム医療の充実を図り、治療成績の向上に努めていく必要があると考えた。

【背景】

近年わが国の新生児死亡率は減少を続け、世界最高水準を維持している。しかし一方で、救命された低出生体重児等のハイリスク児の中に、長期入院が必要な児、神経学的後遺症を伴った児が存在する。そこで、現在の新生児医療では、長期入院の回避、後遺症なき生存（Intact Survival）という目標に臨床の力点が移っている^①。

後遺症なき生存を目的のひとつとして、2003年より出生体重1500g以下のハイリスク児を対

象とした全国規模のデータベース「新生児臨床研究ネットワーク (NRN)」が構築された。このデータベースの解析結果から、治療成績に大きな施設間格差が存在することが明らかとなり、その原因は各施設の診療内容の相違に起因するものであると推測された⁽²⁾。そこで、全ての施設の診療内容の質を向上することを目的に「周産期医療の質と安全の向上のための研究 (INTACT)」が立ち上げられた。INTACT研究では、介入施設に対して、施設の診療プロファイルを作成し、不得意分野についてワークショップを実施し、診療ガイドラインに基づいた施設改善行動計画を策定する「周産期医療質向上プログラム」が実施され、診療の質の向上が試みられている^(3,4)。

三重中央医療センター（当院）は、2003年に総合周産期母子医療センターに指定され、新生児集中治療室 (NICU) 12床、継続保育室 (GCU) 18床を備え、年間約40例の極低出生体重児 (VLBWI) の治療を行っている。VLBWIの治療成績について、2003年よりNRNへ登録を開始し、他施設との比較検討が行われている。2014年に当院の脳室内出血 (IVH) 発生率が高いことが判明し、施設として包括的な急性期管理の

見直しが必要となった。そこで2015年にINTACT研究への参加を決定し、「周産期医療質向上プログラム」の実施によるIVH発症の抑制を試みた。本研究では、当院に於けるINTACT研究への参加による急性期管理の見直しと、IVH発生率また入院期間中のIVH以外の合併症発生率の関与について検証した。

【方法】

対象患者・データ収集：対象患者は、2012年7月から2021年6月までに当院で出生した出生体重1500g未満の極低出生体重児 (VLBWI) で、データ収集について同意説明文書（三重中央医療センター倫理審査委員会；承認番号MCERB-20210）を用いて説明し、代諾者より文書での同意が得られた症例とした。なお、出生後の新生児蘇生にも関わらず、心拍が確認できずに死産となった児は対象から除外した。データ収集は、診療録より後方視的に抽出した。

研究デザイン：INTACT研究「周産期医療質向上プログラム」に基づき、2014年12月より当院新生児科医師、NICU・GCU看護師、介入担当者（外部施設の各種周産期医療専門医・新生児

表1 急性期治療・看護ケアの変更点

	変更前	変更後
人工呼吸器設定	HFO	SIMV
鎮静薬	ミダゾラム	フェンタニルクエン酸塩
早期ステロイド	選択的投与	1000g未満、28週未満に一律投与
カテコラミン強心薬	一律投与	選択的投与
血管拡張薬	投与基準なし	投与基準あり
動脈管開存症予防治療	800g以下、27週未満に一律投与	選択的投与
ポジショニング	—	ポジショニング用具
生後72時間の 体重測定・体位変換	実施	原則実施せず
気管・口腔内吸引の 実施人数	1~2人	2人

略語：HFO；高頻度振動換気、SIMV；同期式間歇的強制換気

集中ケア認定看護師)によるワークショップを開催し、抽出された臨床的課題(急性期呼吸管理、循環管理)に対して、周産期診療ガイドラインに基づき施設改善行動計画を立案した(表1)⁶⁾。急性期呼吸管理については、入院時から生後72時間までの人工呼吸器設定を、高頻度振動換気(HFO)から同期式間歇的強制換気(SIMV)へ変更した。また人工呼吸器管理中の鎮静薬を、ミダゾラム(投与量0.1-0.3mg/kg/時間)からフェンタニルクエン酸塩へ変更すると同時に、鎮静深度をamplitude-integrated EEGでモニタリングし、鎮静薬の投与量を0.5-1.0 μ g/kg/時間の範囲で調節した⁶⁾。急性期循環管理については、血圧を基に適宜投与の有無を判断していたヒドロコルチゾンについて、出生体重1000g未満または在胎28週未満の症例は一律投与に変更し、生後2時間以内に投与量1.0-2.0mg/kgの範囲で使用した。また出生直後から一律投与されていたカテコラミン強心薬(ドブタミン塩酸塩、ドパミン塩酸塩)と、使用基準が無く主治医の裁量で投与されていた血管拡張薬(ニトログリセリン)については、心臓超音波検査でのStress-Velocity関係を用いた適応基準(収縮末期壁応力;45g/cm²と左室駆出率;50%で4区画に分けて薬剤を選択)を基に投与することへ変更した^{7),8)}。動脈管開存症予防治療(インドメタシン;0.1mg/kg/6時間、1日間)は、出生体重800g以下または在胎27週未満の症例に一律投与していたが、バイタルサインやX線所見、超音波所見を基に選択的投与へ変更した。また、循環動態の安定を図るために、低出生体重児用ポジショニング用具(SATOカーム;NIHON KODEN、東京)を導入し、生後72時間の体重測定・体位変換を原則中止し、気管・口腔内吸引を2人以上のスタッフ(吸引者とホールディング者)で実施することに変更した。これらの児への負担となる処置や検査(X線検査、超音波検査など)の実施タイミングについては、呼

吸・循環動態を医師と看護師で確認し、バイタルサインの安定したタイミングに実施することに変更した。これら施設改善行動計画は2015年7月から漸次実施し、介入前の2012年7月から2015年6月までの3年間を前期、急性期治療・看護ケアを漸次変更した2015年7月から2018年6月までの3年間を中期、中期以降の3年間(2018年7月から2021年6月まで)を後期として、3群間での治療成績を検討した。

エンドポイント:主要評価項目は、超音波検査またはCT、MRIで示された脳室内出血(IVH)の発症で、重症度判定はPapile分類(表2)を使用し、重症IVHはGradeⅢ以上と定義した⁹⁾。副次評価項目は、入院期間中に発症したIVH以外の合併症で、死亡、人工呼吸器管理中に気管内挿管チューブからの出血を認めた肺出血、外科治療を要した動脈管開存症、外科治療を要した消化管穿孔、光凝固治療を施行した未熟児網膜症、生後28日で呼吸器症状に対して酸素投与を要した慢性肺疾患、超音波検査またはMRIで嚢胞を認めた脳室周囲白質軟化症とした。

表2 Papile重症度分類

Grade I	脳室上下下出血
Grade II	脳室拡大を伴わない脳室内出血
Grade III	脳室拡大を伴う脳室内出血
Grade IV	脳実質内出血を伴う脳室内出血

統計解析:評価項目(出生体重、在胎週数、アプガースコア1分値・5分値)は、前期、中期、後期の3群間でKruskal-Wallis検定を行い、有意差を認める項目についてDunn法で多重比較検定を行い、調整有意確率(p値)を算出した。その他の評価項目は、3群間でカイ二乗検定を行い、有意差を認める項目についてBonferroni法で多重比較検定を行い、調整有意確率(p値)を算出した。有意水準はいずれも $p < 0.05$ とした。解析にはGraphPad Prism 7.02(MDF、東京)を使用した。

【結果】

対象患者・患者背景：調査期間中に出生したVLBWIは合計354例で、そのうち研究の同意が得られなかった3例、出生後の新生児蘇生にも関わらず心拍が確認できずに死産となった6例を除き、345例が研究に参加し、前期137例、中期105例、後期103例であった(図1)。3群間の患者背景(表3)は、出生体重が前期1021g(372-1490g)(中央値(範囲)以下同様)、中期1102g(301-1499g)、後期848g(356-1487g)で、後期は前期、中期に比べて有意に出生体重が小さかった(前期vs. 後期; $p=0.022$ 、中期vs. 後期; $p<0.001$)。在胎週数は、それぞれ28.5週(22.8-34.5週)(中央値(範囲)以下同様)、29.0週(22.4-34.2週)、27.4週(22.7-34.2週)で、後期は前期、中期に比べて有意に短かった(前期vs. 後期; $p=0.008$ 、中期vs. 後期; $p=0.005$)。在胎28週未満の出生児は、それぞれ58例(42%)、44例(42%)、61例(59%)で、後期は前期、中期に比べて有意に増加した(前期vs. 後期; $p=0.028$ 、中期vs. 後期; $p=0.037$)。性別は、3群間で有意差を認めなかった。アプガースコア1分値、5分値は、それぞれ3群間で有意差を認めなかった。帝王切開児は、それぞれ117例(85%)、73例(70%)、87例(84%)で、中期は前期・後期に比べて有

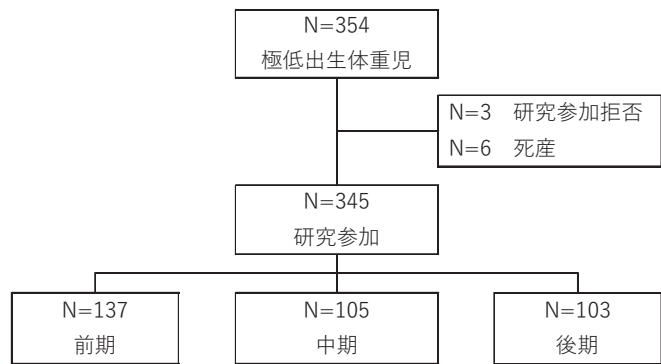


図1 対象患者選択・除外フローチャート

意に少なかった(前期vs. 中期; $p=0.008$ 、中期vs. 後期; $p=0.031$)。多胎児は、それぞれ26例(19%)、37例(35%)、36例(35%)で、前期は中期・後期に比べて有意に少なかった(前期vs. 中期; $p=0.012$ 、前期vs. 後期; $p=0.013$)。また母体ステロイド投与については、3群間で有意差を認めなかった。

「周産期医療質向上プログラム」による急性期治療の変化：前期、中期、後期に於ける急性期呼吸・循環管理の変化を表4に示した。生後72時間までのHFO使用率は、前期82%、中期2%、後期3%で、中期、後期は前期に比べて有意に低下した(前期vs. 中期; $p<0.001$ 、前期vs. 後期; $p<0.001$)。人工呼吸管理中の鎮静薬；ミダゾラムの使用率は、前期97%、中期1%、後期0%で、中期、後期は前期に比べて有意に低

表3 患者背景

	前期 n=137	中期 n=105	後期 n=103	p値 前vs.中	p値 前vs.後	p値 中vs.後
出生体重(g)	1021(372-1490)	1102(301-1499)	848(356-1487)	NS	0.022	<0.001
在胎週数(週)	28.5(22.8-34.5)	29.0(22.4-34.2)	27.4(22.7-34.2)	NS	0.008	0.005
在胎28週未満	58(42)	44(42)	61(59)	NS	0.028	0.037
性別(女児)	74(54)	46(44)	53(51)	NS	NS	NS
アプガースコア1分値	4(0-9)	4(0-8)	3(0-9)	NS	NS	NS
アプガースコア5分値	7(1-10)	7(1-9)	6(0-9)	NS	NS	NS
帝王切開児	117(85)	73(70)	87(84)	0.008	NS	0.031
多胎児	26(19)	37(35)	36(35)	0.012	0.013	NS
母体ステロイド投与	77(56)	61(58)	48(47)	NS	NS	NS

出生体重、在胎週数、アプガー1分値・5分値はそれぞれ中央値(範囲)で、その他の項目は症例数(%)で表記

表4 急性期治療の変化

	前期	中期	後期	p値 前vs.中	p値 前vs.後	p値 中vs.後
人工呼吸器設定(HFO)	96/116(82)	2/100(2)	3/99(3)	<0.001	<0.001	NS
鎮静薬(ミダゾラム)	96/98(97)	1/91(1)	0/101(0)	<0.001	<0.001	NS
早期ステロイド	32/76(42)	48/49(97)	68/69(98)	<0.001	<0.001	NS
カテコラミン強心薬	132/137(96)	11/105(10)	3/103(2)	<0.001	<0.001	0.032
低容量血管拡張薬	20/137(14)	47/105(44)	51/103(49)	<0.001	<0.001	NS
動脈管開存症予防治療	42/49(85)	6/39(15)	1/56(1)	<0.001	<0.001	0.012

全ての項目は、実施症例数/対象症例数(%)で表記

表5 極低出生体重児のIVH症例

	前期 n=137	中期 n=105	後期 n=103	p値 前vs.中	p値 前vs.後	p値 中vs.後
IVH n(%)	53(39)	27(26)	24(23)	NS	0.034	NS
重症IVH n(%)	20(15)	9(9)	4(4)	NS	0.018	NS
重症IVH/IVH %	38	31	16	NS	NS	NS

略語：IVH；脳室内出血、NS；有意差なし

下した（前期vs. 中期； $p < 0.001$ 、前期vs. 後期； $p < 0.001$ ）。出生体重1000 g未滿または在胎28週未滿の児に対する早期ステロイド投与率は、前期42%、中期97%、後期98%で、中期、後期は前期に比べて有意に増加した（前期vs. 中期； $p < 0.001$ 、前期vs. 後期； $p < 0.001$ ）。生後72時間までのカテコラミン強心薬使用率は、前期96%、中期10%、後期2%で、中期は前期に比べて有意に低下し（前期vs. 中期； $p < 0.001$ ）、後期は前期、中期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p < 0.001$ 、中期vs. 後期； $p = 0.032$ ）。生後72時間までの低容量血管拡張薬使用率は、前期14%、中期44%、後期49%で、中期、後期は前期に比べて有意に増加した（前期vs. 中期； $p < 0.001$ 、前期vs. 後期； $p < 0.001$ ）。出生体重800 g以下または在胎27週未滿児に対する動脈管開存症予防治療率は、前期85%、中期15%、後期1%で、中期は前期に比べて有意に低下し（前期vs. 中期； $p < 0.001$ ）、後期は前期、中期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p < 0.001$ 、中期vs. 後期； $p = 0.012$ ）。

VLBWIのIVH症例の検討：VLBWIについて、前期、中期、後期の3群間で全体のIVH発生率、重症IVH発生率、全IVH症例に占める重症IVH症例の割合について検討した（表5）。全体のIVH発生率は、前期39%、中期26%、後期23%で、後期は前期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p = 0.034$ ）。重症IVH発生率は、前期15%、中期9%、後期4%で、後期は前期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p = 0.018$ ）。全IVH症例に占める重症IVH症例の割合は、それぞれ38%、31%、16%で、3群間に有意差は認めなかった。

在胎28週未滿児と在胎28週以降児のIVH症例の検討：症例を、在胎28週未滿と在胎28週以降の出生児に分け、前期、中期、後期の3群間で全体のIVH発生率、重症IVH発生率、全IVH症例に占める重症IVH症例の割合について検討した（表6）。在胎28週未滿児の全体のIVH発生率は、前期57%、中期48%、後期34%で、後期は前期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p = 0.041$ ）。また重症IVH発生率は、前期24%、中

表6 在胎28週未満児と在胎28週以降児のIVH症例

	前期	中期	後期	p値 前vs.中	p値 前vs.後	p値 中vs.後
在胎28週未満	n=58	n=44	n=61			
IVH n(%)	33(57)	21(48)	21(34)	NS	0.041	NS
重症IVH n(%)	14(24)	7(16)	4(7)	NS	0.03	NS
重症IVH/IVH %	42	33	19	NS	NS	NS
在胎28週以降	n=79	n=61	n=42			
IVH n(%)	20(25)	6(10)	3(7)	NS	0.045	NS
重症IVH n(%)	6(7)	2(3)	0(0)	NS	NS	NS
重症IVH/IVH %	30	33	0	NS	NS	NS

略語：IVH；脳室内出血、NS；有意差なし

表7 入院期間中のIVH以外の合併症

	前期 n=137	中期 n=105	後期 n=103	p値 前vs.中	p値 前vs.後	p値 中vs.後
死亡	10(7)	5(5)	4(4)	NS	NS	NS
肺出血	14(10)	5(5)	4(4)	NS	NS	NS
動脈管開存症	7(5)	4(4)	8(8)	NS	NS	NS
消化管穿孔	3(2)	5(5)	5(5)	NS	NS	NS
未熟児網膜症	10(7)	3(3)	11(11)	NS	NS	NS
慢性肺疾患	51(37)	40(38)	55(53)	NS	0.037	NS
脳室周囲白質軟化症	7(5)	2(2)	2(2)	NS	NS	NS

各項目は、症例数(%)で表記

期16%、後期7%で、後期は前期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p=0.030$ ）。全IVH症例に占める重症IVH症例の割合は、それぞれ42%、33%、19%で、3群間に有意差は認めなかった。在胎28週以降児の全体のIVH発生率は、前期25%、中期10%、後期7%で、後期は前期に比べて有意に低下した（前期vs. 後期； $p=0.045$ ）。一方で、重症IVH発生率は前期7%、中期3%、後期0%、また全IVH症例に占める重症IVH症例の割合はそれぞれ30%、33%、0%と低下傾向を認めたが、3群間に有意差は認めなかった。

IVH以外の合併症の検討：入院期間中に発症したIVH以外の合併症について、前期、中期、後期の3群間で比較検討した（表7）。死亡、肺出

血、動脈管開存症、消化管穿孔、未熟児網膜症、脳室周囲白質軟化症の発生率は、前期、中期、後期の3群間で有意差を認めなかった。慢性肺疾患の発生率は、前期37%、中期38%、後期53%で、後期は前期に比べて有意に増加した（前期vs. 後期； $p=0.037$ ）。

【考察】

当院は、IVH発生率の高い施設であることが判明し、INTACT研究に参加することでVLBWIに於けるIVH発症の抑制を試みた。包括的な急性期管理の見直しにより、後期群の治療成績は、全体のIVH発生率、重症IVHの発生率が有意に低下した。また在胎週数28週未満の出生児はIVH発症のハイリスク因子であるが、これらの児に

においても後期群の全体のIVH発生率、重症IVHの発生率が低下した。

わが国の出生体重1500 g以下児のIVH発生頻度(2003年～2012年)は、全体で12.8%、重症IVHは4.6%である⁽¹⁰⁾。発症機序は解剖学的、生理学的未熟性が関与しており、脳室上衣下層に起こる出血が脳室内に穿破する。この部位の血管は壁が薄く脆弱で、また動脈境界領域の末梢枝のため低酸素性の組織障害を受けやすい。静脈血流は、終末静脈から内大脳静脈へ逆流するが、脳血流増加により脳室上衣下層部に鬱滞しやすい。また右房圧は直接脳静脈に反映されるため、心機能低下や肺高血圧、胸腔内圧上昇などにより脳血流静脈圧が上昇する。高二酸化炭素血症、新生児けいれん(発作)、啼泣、気管内吸引、昇圧剤投与などは体血圧を上昇させるためIVHの誘引となりうる⁽¹¹⁾。IVHは発症すると重篤な予後をとるため予防が重要である。そのためには、専門施設での厳格な急性期の呼吸循環管理とハイリスク児へのminimal handlingが必要である。当院ではこれらの病態への対応として、胸腔内圧上昇を抑制する目的で人工呼吸設定をSIMVに変更し、人工呼吸管理中の循環動態の安定を図るための鎮静薬としてフェンタニルクエン酸塩を使用した⁽¹²⁾。また、未熟性の強い新生児に対して早期にステロイドを投与することで循環動態の安定を図った⁽¹³⁾。動脈管開存症に対するインドメタシン予防投与は、一般的に出生体重800 g未満または在胎27週未満の群で重症IVHが有意に減少し、一律に投与することが推奨されている⁽¹⁴⁾。当院では、早期ステロイド投与による循環管理を優先したため、インドメタシン同時投与による合併症(壊死性腸炎など)の発症が懸念され⁽¹⁵⁾、選択的投与へ変更した。外科治療を要した動脈管開存症発生率については、3群間で有意差を認めなかった。急性期管理の変更後に、IVH発生率は低下したが、依然IVHの発症を認めており、さらなる改善が

必要である。今回の循環管理では収縮末期壁応力が45 g/cm²以上の心ポンプ不全に対して、動脈管のシャントが少ない場合に、当院では血管拡張薬を使用しており、後期群では約50%の症例で投与された。一方で血管拡張薬は、動脈管開存症の増悪因子でIVHの誘因となり得るため、慎重な使用方法を検討する必要があると考えられた。

IVH以外の合併症については、死亡、肺出血の発生率は低下傾向であったが、有意差は認めなかった。一方で慢性肺疾患の発生率は、後期に有意に増加した。原因については、後期群の出生体重、在胎週数がともに小さかったこと、また急性期に於ける人工呼吸器の設定をSIMVへ変更したことなどが要因のひとつと考えられた。

本研究では、急性期管理を漸次変更した中期からIVHの発生率は低下傾向を認め、後期には有意に低下しており、INTACT研究への参加がIVH発症の抑制に関与した可能性が示唆された。しかし本研究では、看護ケア実施に対する評価や産科的 management 方法の変化、人工呼吸器などの医療機器の進歩に関する検討は行っておらず、今後これらの要因の関与について検討が必要である。

今回、当院はINTACT研究に参加し多職種で急性期管理の課題を共有し、施設行動改善計画を立案・実施した。急性期管理を見直したことでIVH発生率は低下しており、今後も継続してチーム医療の充実を図り、後遺症なき生存を目指した急性期管理の改善に努める必要があると考えた。

【謝辞】

本論文の作成にあたり、多くの方々にご支援いただきました。三重中央医療センター小児科(新生児科) 益野元紀先生をはじめ、日頃より三重中央医療センターNICU病棟業務にご協力いただきました先生方、スタッフの皆様にご心から感謝申し上げます。データの編集、図表の作成

にご協力いただきました三重中央医療センター NICU事務助手大谷範子様へ感謝申し上げます。

論文内容に関連し、三重県小児科医会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

(2022年3月1日受付、2022年4月26日受理)

【引用文献】

1. 周産期医療対策事業実施要綱. 平成8年5月10日(児発第四八八号) 厚生省児童家庭局長通知.
2. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics* 2006;118:1130-8.
3. 「周産期医療の質と安全の向上のための研究」試験実施計画書. <http://www.nicu-intact.org/research-plan.html>.
4. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, et al. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009; 123:44-50.
5. 周産期診療ガイドライン作成グループ. 周産期医療の質と安全の向上のための研究『根拠に基づく標準的治療の考え方(周産期診療ガイドライン)』. 平成23年度厚生労働科学研究(地域医療基盤開発推進事業)周産期医療の質と安全の向上のための研究・研究班. 2011. <http://www.nicu-intact.org/research-plan.html>.
6. 奥村彰久, 側島久典, 早川昌弘. aEEG BEGINNERS MANUAL. 初版. 東京:診断と治療社,2010.
7. Colan SD, Borow KM, Neumann A. Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:715-24.
8. 豊島勝昭. 循環管理Stress-Velocity関係を基にした早産児の急性期循環管理. *小児科診療*2007;70:609-615.
9. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-534.
10. 周産期母子医療センターネットワークデータベース解析報告. <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata/>.
11. 在胎28週未満の超早産児のためのNICUマニュアル(Ver.1.1). 新生児臨床研究ネットワーク. <http://plaza.umin.ac.jp/nrndata>.
12. 豊島勝昭. 胎児・新生児の麻酔と鎮静:超低出生体重児の急性期循環管理における塩酸モルヒネ静注療法の有効性と安全性について. 周産期学シンポジウム. 2011;29:95-102.
13. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol.* 2006;26:S 8 -13.
14. Hirano S, Fujimura M, Kusuda S, et al. Prevalence of cerebral palsy at 3 - 5 years of age who participated in an RCT for the prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in Japanese extremely low birthweight infants. Presented at; Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; 2008 May 3 - 6; Honolulu, HI.
15. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.