

原 著

インドメタシン投与が有効であったがその後に動脈管再開通を
認めた極低出生体重児の臨床的特徴と再開通危険因子の検討

東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門

ウチヤマ	アツシ	ナカニシ	ヒデヒコ	トツ	サツキ	マスモト	ケンイチ	ワシオ	ヨウスケ
内山	温	中西	秀彦	戸津	五月	増本	健一	鷺尾	洋介
シュリ	キョウコ	イマイ	ケン	イシダ	シュウジ	スギタ	エリ	クスダ	サトシ
首里	京子	今井	憲	石田	宗司	杉田	依里	楠田	聡

(受理 平成24年11月2日)

Clinical Characteristics and Risk Factors for Ductus Arteriosus Reopening after Effective Constriction
with Indomethacin in Very Low-birth-weight Infants

Atsushi UCHIYAMA, Hidehiko NAKANISHI, Satsuki TOTSU, Kenichi MASUMOTO,
Yosuke WASHIO, Kyoko SHURI, Ken IMAI, Shuji ISHIDA,
Eri SUGITA and Satoshi KUSUDA

Division of Neonatology, Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University

Background: Indomethacin has been used to treat hemodynamically significant patent ductus arteriosus or prevent severe intraventricular hemorrhage in premature infants. However, some infants show ductus arteriosus reopening after effective constriction by the drug. Therefore, the purpose of this study was to examine the clinical characteristics and risk factors for ductus arteriosus reopening in infants.

Methods: We studied very low-birth-weight infants with effective constriction of patent ductus arteriosus by indomethacin. They were classified into the reopened group if they redeveloped hemodynamically significant patent ductus arteriosus or into the closed group if they showed complete closure.

Results: Ductus arteriosus reopening was observed in 18 (34%) of the 53 infants in the study, of whom 16 had successful clinical ductal closure after multiple courses of indomethacin. In the other 2 infants, surgical ligation was performed. Multivariate logistic regression analysis revealed that incomplete closure of the ductus arteriosus and short gestational period were independent risk factors for developing ductus arteriosus reopening, among gestational period, 1-minute Apgar score, prophylactic indomethacin administration, and incomplete closure of the ductus arteriosus.

Conclusions: Incomplete closure of the ductus arteriosus and short gestational period were associated with the recurrence of a clinically significant patent ductus arteriosus.

Key Words: patent ductus arteriosus, ductus arteriosus reopening, indomethacin, very low-birth-weight infants

緒 言

未熟児動脈管開存症 (patent ductus arteriosus : PDA) は極低出生体重児 (very low birth weight infants : VLBWI) によくみられる合併症の1つである¹⁾。VLBWIの症候性PDAは、単に心不全を引き起こすだけではなく、肺出血、脳室内出血 (intraventricular hemorrhage : IVH)、壊死性腸炎などの発症にも関与しているとされており、全身の臓器に影響

を及ぼす¹⁾²⁾。日本では症候性PDAの内科的治療の1つとしてインドメタシンが広く使用されている³⁾。インドメタシン投与によって一旦は閉鎖または非症候化したPDAが、後日再び症候化する症例すなわち、PDA再開通を認める症例が存在する^{4)~6)}。PDA再開通が見られると必要に応じて水分制限、カテコラミンや利尿剤などが使用され、さらに経腸栄養が進まないことも多々あるため、その後の臨床経過に影響

を及ぼすことが予想される。しかしながら、PDA再開通症例の臨床的特徴や再開通の危険因子について検討された報告は極わずかしか見られない^{5)~7)}。また、近年インドメタシンを出生後6時間以内に投与し、その後24時間毎に2回追加投与する投与方法(インドメタシンの予防投与)が重症IVHの予防にも有効であることが明らかにされてから⁸⁾⁹⁾、症候性PDAの治療目的だけではなく、重症IVHの予防目的にも使用されるようになってきている。このような、インドメタシンの使用方法の変化によってPDA再開通症例の臨床的特徴や再開通の危険因子も変わってきている可能性がある。

以上の理由から、本研究では、東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門でIVHの予防目的でインドメタシン予防投与を開始した2008年以降に出生したVLBWIのうち、インドメタシン予防投与を施行した症例または症候性PDAに対してインドメタシンを投与した症例について、PDA再開通を認めた症例の臨床的特徴と再開通の危険因子について検討したので報告する。

対象および方法

2008年1月1日~2011年12月31日に、当院母子総合医療センター新生児部門に入院となった症例で、周産期母子医療センターネットワークデータベース(厚生労働科学研究:子ども家庭総合研究事業、当院倫理委員会承認済み)への登録について保護者から書面で同意を得たVLBWIのうち、インドメタシン予防投与を施行した症例または症候性PDAに対してインドメタシンを投与した症例を対象とした。除外基準は、1クール投与時のインドメタシン無効例、先天奇形症候群および染色体異常を認める症例とした。

心奇形の診断や心機能の評価には、超音波診断装置(SSA-580A, 東芝, 日本)を使用した。超音波プローブは7.5MHz(PSM-70AT, 東芝, 日本)を使用した。症候性PDAの診断は、心エコー所見が以下の場合とした。すなわち、①肺動脈側の動脈管径 >1.4 mm/kg, ②長軸断面像による左心房径と大動脈基部径の比(LA/AO) >1.4 , ③左肺動脈拡張期血流速度 >20 cm/秒のうち、少なくとも2つ以上を満たした場合に症候性PDAと診断した⁷⁾¹⁰⁾。

IVH予防の目的で使用するインドメタシン予防投与は、在胎週数26週未満で出生した超早産児に施行した⁹⁾。除外基準は、投与時にIII度以上のIVHを認めた症例¹¹⁾、または血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ 未満

の場合とした。予防投与の方法は、出生後6時間以内に、インドメタシン1回量 0.1mg/kg を6時間かけて24時間毎に3回点滴静注とした。予防投与前に心エコーおよび頭部エコー検査を施行した。PDAが症候性でないこと、およびIII度以上のIVHがないことを確認してインドメタシン予防投与を施行した。インドメタシン予防投与中は12時間毎に心エコーを施行した。症候性PDAと診断した場合には、その時点で症候性PDAに対する治療としてインドメタシンを投与した。また、初回または2回目のインドメタシン予防投与でPDAの閉鎖が確認出来た場合でも、計3回のインドメタシン予防投与は施行した。

症候性PDAに対しては、超低出生体重児の場合にはインドメタシン1回量 0.1mg/kg を、出生体重 $1,000\text{g}$ 以上のVLBWIの場合には1回量 0.2mg/kg を投与した。初回のインドメタシン投与後12時間後に、心エコー検査で再びPDAについて評価し、PDAの血流を追うことができなかった場合には、その時点でインドメタシン投与を中止した。もし、PDAを介する血流が極わずかでも見られた場合には 0.1mg/kg のインドメタシンを追加投与した。さらに12時間後の心エコー検査で、同様にPDAを介する血流が極わずかでも見られた場合には同量のインドメタシンを追加投与した。これら3回の投与を1クールとした。3回投与後は、その間にPDAが症候化した場合でも少なくとも24時間はインドメタシンの投与は控えた。

1クール目のインドメタシン投与終了後12時間から24時間後に再び心エコー検査を施行して、PDAの状態を以下の3つに分類した。すなわち、①PDA機能的閉鎖(カラードプラーでPDA血流が見られないもの)、②PDA不完全閉鎖(非症候性であるが、カラードプラーで極わずかのPDA血流が見られるもの)、③症候性PDA(インドメタシン無効例)の3つに分類した。これらのうち、①および②に属する症例を今回の対象とした。

その後の経過中、再びPDAの症候化が疑われた場合やその他の目的で心機能の評価する必要がある場合には全例に心エコー検査を施行した。この時の心エコー評価で再び症候性PDAと診断された症例を「再開通群」とした。一方、インドメタシン予防投与または症候性PDAに対する1クール目のインドメタシン治療でPDA閉鎖が確認され、その後もPDAを介する血流が見られなかった症例、および

PDA 不完全閉鎖であった症例が、その後症候化することなく PDA を介する血流が見られなくなった症例を「閉鎖群」とした。

これらの両群間の主な臨床的特徴を比較検討した。呼吸窮迫症候群は、胸部エックス線所見とマイクロバブルテストの結果をもとに診断した。重症 IVH の定義は Papile 分類の III 度以上とした¹¹⁾。感染症は、血液培養検査などの培養検査から起炎菌が検出された症例、または培養検査が陰性であっても CRP 値が 0.3 以上を示し抗菌薬による治療を必要とした症例と定義した。脳室周囲白質軟化症は頭部エコーで脳室周囲に嚢胞が見られるものと定義した¹²⁾。未熟児網膜症は国際分類の stage 3 以上の症例と定義した¹³⁾。慢性肺疾患は修正 36 週の時点で酸素投与が必要かつ胸部エックス線所見で特徴的な所見を呈する症例と定義した¹⁴⁾。統計学的解析には以下の手法を用いた。すなわち、2 群間の比較において、連続変数の場合には Student's *t* 検定または Mann-Whitney U 検定を、名義変数の場合には χ^2 検定または Fisher's の直接確率計算法を用いた。PDA 再開通の危険因子の検討には、多重ロジスティック回帰分析を用いた。P 値 < 0.05 を有意差ありとした。これらの統計解析には JMP, version 5.1.2 for Macintosh (SAS Institute, Cary NC) を使用した。

結 果

Figure に本研究で対象となった症例の内訳を示す。対象期間中に当科に入院となった VLBWI は 172 例であった。このうちインドメタシン予防投与または症候性 PDA に対してインドメタシンを投与した症例は 57 例であった。除外症例は 4 例で、その内訳はインドメタシン無効症例 1 例、先天奇形症候群 2 例(ファロー四徴, Hirschsprung 病, 各 1 例)、染色体異常 1 例 (18 trisomy) であった。上記 57 例から 4 例を除いた 53 例が本研究の対象となった。これらのうち再開通群は 18 例 (34%)、閉鎖群は 35 例 (66%) であった (Figure)。

再開通群 18 例中 16 例は、インドメタシン 2~5 クール投与後に閉鎖した。残りの 2 例は、外科手術を選択した。2 例中 1 例は、晩期循環不全時に PDA 再開通を認め、腎機能悪化のためインドメタシン投与は不可と判断して日齢 11 に外科手術となった。残りの 1 例は 3 クール目のインドメタシン投与が無効であったため、日齢 44 に外科手術となった。再開通群、閉鎖群とも死亡症例は 1 例もなかった。

Table 1 に両群間の主な母体要因の比較を示す。

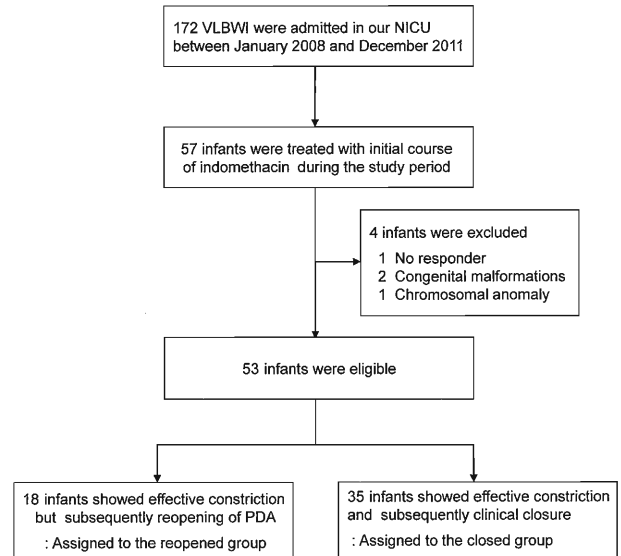


Figure Infants who were eligible for the present study and classified into the reopened or closed group.

Of the 57 infants who underwent indomethacin treatment, 4 were excluded from the study according to the exclusion criteria. Of the 53 remaining infants, 18 (34%) indicated ductus arteriosus reopening after successful ductal constriction and were therefore assigned to the reopened group. The other 35 infants (66%) who attained closure of the patent ductus arteriosus were assigned to the closed group.

リトドリン塩酸塩、硫酸マグネシウム、およびベタメタゾンが投与された割合は両群間で有意差を認めなかった。組織学的絨毛羊膜炎、前期破水、妊娠高血圧症候群、母体糖尿病または妊娠糖尿病の頻度も両群間で有意差を認めなかった。さらに胎児機能不全の頻度や分娩様式についても両群間で有意差を認めなかった (Table 1)。

Table 2 に両群間の主な出生時要因の比較を示す。平均在胎週数は再開通群と閉鎖群で、それぞれ 25.8 ± 2.1 および 28.5 ± 2.0 週 ($P < 0.0001$) と有意に再開通群の方が短かった。平均出生体重は再開通群と閉鎖群で、それぞれ 803 ± 248 および $1,045 \pm 225$ g ($P = 0.0008$) と有意に再開通群で軽かった。AFD/HFD/LFD の割合は両群間で有意差を認めなかった。Apgar score 1 分値の中央値は再開通群と閉鎖群で、それぞれ 4 (2~5) および 5 (4~7) 点と有意に再開通群で低かった。一方 Apgar score 5 分値の中央値は両群間で有意差を認めなかった (Table 2)。

Table 3 に両群間の主な出生後要因の比較を示す。呼吸窮迫症候群、気胸、肺出血、および重症 IVH の頻度は両群間で有意差を認めなかった。インドメ

Table 1 Comparison of maternal factors between the 2 groups

Maternal factors	Reopened group (n = 18)	Closed group (n = 35)	P value
Use of ritodrine hydrochloride (%)	15 (83)	21 (60)	0.13
Use of magnesium sulfate (%)	7 (39)	11 (31)	0.59
Use of betamethasone (%)	14 (78)	24 (69)	0.54
Histological chorioamnionitis (%)	11 (66)	15 (43)	0.21
Premature membrane rupture (%)	7 (39)	9 (26)	0.33
Pregnancy-induced hypertension (%)	1 (6)	6 (17)	0.40
DM or GDM (%)*	0 (0)	1 (3)	0.36
Fetal growth retardation (%)	3 (17)	7 (20)	0.76
Mode of delivery: VD/CS †	7/11	7/28	0.15

*DM: diabetes mellitus, GDM: gestational diabetes mellitus

† VD: vaginal delivery, CS: cesarean section

Table 2 Comparison of neonatal factors at birth between the 2 groups

Neonatal factors at birth	Reopened group (n = 18)	Closed group (n = 35)	P value
Gestational period (weeks)*	25.8 ± 2.1	28.5 ± 2.0	<0.0001
Birth weight (g)*	803 ± 248	1,045 ± 225	0.0008
AFD/HFD/LFD ‡	15/2/1	27/1/7	0.21
1-minute Apgar score †	4 (2-5)	5 (4-7)	0.04
5-minute Apgar score †	7 (5-8)	8 (6-9)	0.07

† The Apgar scores are expressed as median (interquartile range) values.

*The data are expressed as mean ± standard deviation values.

‡ AFD: appropriate for dates, HFD: heavy for dates, LFD: light for dates

Table 3 Comparison of neonatal factors after birth between the 2 groups

Neonatal factors after birth	Reopened group (n = 18)	Closed group (n = 35)	P value
Respiratory distress syndrome (%)	12 (67)	18 (51)	0.29
Air leak (%)	1 (6)	1 (3)	0.63
Pulmonary hemorrhage (%)	0 (0)	0 (0)	—
Severe IVH (%)	1 (6)	1 (3)	0.63
Use of prophylactic indomethacin (%)	8 (44)	3 (9)	0.004
Incomplete closure of the PDA (%)	8 (44)	2 (6)	0.001
Necrotizing enterocolitis (%)	1 (6)	0 (0)	0.14
Infection (%)	8 (44)	8 (23)	0.11
Late-onset circulatory collapse (%)	11 (61)	10 (29)	0.02
Periventricular leukomalacia (%)	0 (0)	1 (3)	0.66
Retinopathy of prematurity (%)*	8 (44)	12 (34)	0.47
Chronic lung disease at 36 weeks (%)	13 (72)	18 (51)	0.004

*Retinopathy of prematurity is defined as an international classification stage of 3 or higher.

タシン予防投与の割合は再開通群と閉鎖群で、それぞれ8例(44%)および3例(9%)($P=0.004$)と有意に再開通群で多かった。PDA不完全閉鎖の割合も再開通群と閉鎖群で、それぞれ8例(44%)および2例(6%)($P=0.001$)と有意に再開通群で多かった。壊死性腸炎、感染症、脳室周囲白質軟化症および光

凝固治療を必要とする未熟児網膜症の頻度は両群間で有意差を認めなかった。晩期循環不全の頻度は再開通群と閉鎖群で、それぞれ11例(66%)および10例(29%)($P=0.02$)と有意に再開通群で多かった。修正36週での慢性肺疾患の頻度も再開通群と閉鎖群で、それぞれ13例(72%)および18例(51%)($P=$

Table 4 Parameters influencing the development of hemodynamically significant PDA after indomethacin treatment

Parameters	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	P value
Incomplete closure of the PDA	12.47	1.95-123.46	0.007
Gestational period (weeks)	0.63	0.36-0.99	0.046
1-minute Apgar score	0.77	0.51-1.13	0.187
Use of prophylactic indomethacin	2.45	0.33-19.87	0.376

0.004) と有意に再開通群で多かった。

次に PDA 再開通の危険因子について検討するために、単変量解析において両群間で有意差を認めたと在胎週数、Apgar score 1 分値、インドメタシン予防投与、PDA 不完全閉鎖を説明変数として用いた。晚期循環不全と修正 36 週での慢性肺疾患は、PDA 再開通後に発症する症例もあるため危険因子の説明変数として用いるには不相当と判断した。これら 2 つを除いた上記の 4 つを説明変数、PDA 再開通の有無を目的変数として多重ロジスティック回帰分析を施行した結果を Table 4 に示す。これら 4 つの説明変数のうち、PDA 不完全閉鎖（調整済みオッズ比 12.47, 95% 信頼区間 [1.95-123.46], $P=0.007$ ）と在胎週数（調整済みオッズ比 0.63, 95% 信頼区間 [0.36-0.99], $P=0.046$ ）が独立した危険因子として選択された (Table 4)。

考 察

本研究では、インドメタシン予防投与または症候性 PDA に対してインドメタシンを投与した VLBWI の中で、一旦 PDA が閉鎖または不完全閉鎖を認めた後に PDA が再開通した症例は 53 例中 18 例 (34%) であった。過去に PDA 再開通について 3 つの報告がされているが、再開通の割合はそれぞれ 77 例中 18 例 (23%)、32 例中 9 例 (28%)、および 57 例中 15 例 (26%) であった^{5)~7)}。これらの文献のうち前 2 者は⁵⁾⁶⁾、対象症例が 23~33 週、28 週未満の早産児であり、今回検討した条件とは異なるため再開通の割合の比較はできない。3 つめの文献の対象は VLBWI でインドメタシンの予防投与を除いた症候性 PDA に対するインドメタシンの投与方法も同じである。しかしながら、再開通群の平均在胎週数が 27.3 ± 1.8 週、平均出生体重が $1,006 \pm 48$ g であるのに対して⁷⁾、今回の検討では、それぞれ 25.8 ± 2.1 週、 803 ± 248 g とより早産低出生体重児であるため、再開通の割合について単純に比較することはできない。したがって今回の検討からだけではインドメタ

シンの予防投与が PDA の再開通を認めた症例にどのような影響を与えているかを推定することは難しい。

今回の検討では、再開通群 18 例中 16 例は 2~5 クールのインドメタシン投与でその後に PDA が閉鎖し、残りの 2 例が外科手術となった。この結果は過去の報告と同様の結果（再開通群 15 例中 13 例が 2~4 クールのインドメタシンまたはメフェナム酸の追加投与で閉鎖、2 例が外科手術）であったことから⁷⁾、インドメタシン予防投与が PDA 再開通症例の臨床像に影響を与えている可能性は少ないと思われる。

PDA 再開通 18 例中、死亡症例は 1 例もなかったことから、再開通症例の生命予後は良好であると思われる。この結果は過去の報告⁷⁾とも一致する。PDA 再開通症例は、水分制限や経腸栄養を一時的な中止が必要となる症例が多い事から、長期的な成長・発達面での予後に影響を与える可能性がある。しかしながら、PDA 再開通症例についての成長・発達面の予後に関する報告はほとんどないのが現状である¹⁵⁾。これは、再開通症例の生命予後が悪くないため、PDA 再開通症例について長期予後といった観点から検討する機会が少ないことと関係している可能性がある。過去の文献では、PDA 再開通症例の修正 1 歳 6 ヶ月時点での身長、体重、頭囲、および新版 K 式発達検査の発達指数は、閉鎖群やインドメタシンを使用せずに自然閉鎖した症例と有意差はなかったと報告されている¹⁵⁾。しかしながら、修正 1 歳 6 ヶ月時点での評価であることなどから、より長期的な検討が必要になるとと思われる。

今回の検討では、VLBWI における PDA 再開通の独立した危険因子は PDA 不完全閉鎖と短い在胎週数（未熟性）の 2 つが選択された。この結果は、過去の 2 つの報告と一致する⁵⁾⁷⁾。この 2 つの報告とも、インドメタシンの予防投与は施行されていないため、今回の検討とはインドメタシンの投与方法が異なっている。今回の検討での再開通群と閉鎖群での単変量解析では、再開通群の方がインドメタシン予

防投与を施行している症例の割合が有意に多かったが(Table 3), 多変量解析の結果では, インドメタシン予防投与はPDA再開通の独立した危険因子とは選択されなかったことから(Table 4), インドメタシン予防投与がPDA再開通に関与している可能性は低いと思われる。インドメタシン予防投与がIVH予防に有効であることが明らかにされていることを考慮すると, 症例に応じてインドメタシン予防投与を施行する意義は高いと思われる。

今回の結果からPDA再開通を認める症例の割合を減らすためには, ①未熟な状態での出生を減らすこと, ②インドメタシン治療後のPDA不完全閉鎖の割合を減少させる管理を心掛けることの2つが大切であることが明らかになった。未熟な状態での出生をどのように減らすかについては, 母体および胎児の状態が最優先されるため, 非常に難しい問題であると思われる。インドメタシン治療後のPDA不完全閉鎖の割合を減少させるためには, インドメタシン治療時の輸液量の検討や動物実験で報告されているインドメタシンとは異なった機序でPDA閉鎖が期待できる薬物¹⁰⁾との併用療法などについて検討していく必要があると思われる。

今回の研究も含めて過去に報告されているPDA再開通症例についての検討^{5)~7)}は, 全て単一施設からの報告で対象症例数も少ないため, 再開通症例の臨床的特徴や再開通の危険因子について検討するためには限界がある。今後, これらの点をさらに明確にしていくためには, 多施設で大規模な調査が必要になるとと思われる。

結 論

極低出生体重児に対するインドメタシン投与後のPDA再開通症例の生命予後は良好である。PDA再開通の独立した危険因子はPDA不完全閉鎖と短い在胎週数である。

謝 辞

ご指導を賜りました大澤眞木子主任教授に心より深謝申し上げます。本論文を大澤眞木子主任教授退任記念論文として捧げます。

本研究の報告に関連して, 開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Knight DB**: The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* **6**: 63-73, 2001
- 2) **Heyman E, Morag I, Batash D et al**: Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* **112**: e354, 2003
- 3) **Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC et al**: Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national Collaborative study. *J Pediatr* **102**: 895-906, 1983
- 4) **Rennie JM, Cooke RW**: Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child* **66**: 55-58, 1991
- 5) **Weiss H, Cooper B, Brook M et al**: Factor determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* **127**: 466-471, 1995
- 6) **Keller RL, Clyman RI**: Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics* **112**: 583-587, 2003
- 7) **Uchiyama A, Nagasawa H, Yamamoto Y et al**: Clinical aspects of very-low-birthweight infants showing reopening of ductus arteriosus. *Pediatr Int* **53**: 322-327, 2011
- 8) **Fowle PW, Davis PG, McGuire W**: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **7**: CD000174, 2010
- 9) **平野慎也, 藤村正哲, 楠田 聡ほか**: 超低出生体重児の脳室内出血および動脈管開存症の発症予防(ランダム化比較試験). *日小児臨薬理会誌* **20**: 98-102, 2007
- 10) **Skinner J**: Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* **6**: 49-61, 2001
- 11) **Papile LA, Burstein J, Burstein R et al**: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* **92**: 529-534, 1978
- 12) **Volpe JJ**: Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* **50**: 553-562, 2001
- 13) The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: an international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* **102**: 1130-1134, 1984
- 14) **Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A et al**: Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* **82**: 527-532, 1988
- 15) **内山 温, 河野芳功, 長澤宏幸ほか**: 未熟児動脈管再開通を認めた極低出生体重児の中期予後. *日産産期・新生児医学会誌* **43**: 1033-1037, 2007
- 16) **Yokota T, Aida T, Ichikawa Y et al**: Low-dose thromboxane A2 receptor stimulation promotes closure of the rat ductus arteriosus with minimal adverse effects. *Pediatr Res* **72**: 129-136, 2012