

令和2年度 分担研究報告書

ドナーミルクの医学的効果と長期安全性の評価および凍結乾燥母乳の検討

研究分担者 櫻井基一郎 昭和大学江東豊洲病院新生児内科
研究協力者 小川 亮 長野県立こども病院新生児科
池田一成 さいたま市立医療センター小児科

研究要旨 極低出生体重児の長期予後を改善するために、NICU 入院中の栄養戦略が重要視されている。なかでも“積極的な栄養戦略”として、出生直後からアミノ酸輸液を中心とした静脈栄養を行うとともに、経腸栄養も生後早期から開始するように変化してきている。しかし、早期の経腸栄養の重要性が報告される一方で、本邦では、早期からの経腸栄養を行いたくてもドナーミルク（母乳バンクから提供される低温殺菌処理後の人乳）を使用することは一般的ではなく、経腸栄養方針に関しては施設間格差が大きいのが現状と考えられている。極低出生体重児に対して、出生直後からアミノ酸輸液を中心とした静脈栄養に加えて、生後 12 時間から母乳およびドナーミルク（DM）を用いた経腸栄養を行った際の臨床的効果を従来管理と比較検討する。さらにドナーミルクを使用した児の背景、有害事象、長期安全性の全数調査を行うため、データベースの作成を行う。また、早産児には母乳のみでは不十分であり、母乳に蛋白、脂質、カルシウムを主体とした栄養を加えることで栄養素の強化を計る必要がある。しかし、現在の母乳強化物質は牛乳から精製されており、消化不良などの副作用が懸念される。そこで、母乳中の蛋白抽出法と凍結乾燥法を組み合わせる事により母乳由来の強化物質を作成し、成分変化、長期保存の可能性を調査する。

A. 研究目的

検討 1) 極低出生体重児の栄養管理を標準化する利点に関する検討 (ADVANCE: Application of Donor milk to VLBW Alimentation reduces unnecessary CV line Extended use) : 極低出生体重児に対して、出生直後からアミノ酸輸液を中心とした静脈栄養に加えて、生後 12 時間から母乳およびドナーミルク (DM) を用いた経腸栄養を行った際の臨床的効果を従来管理と比較検討する。

検討 2) 母乳成分の検討: 母乳からのタンパク質抽出、凍結乾燥した母乳パウダーの成分分析を行う。また長期保存可能かどうかを検証する。

検討 3) ドナーミルクを使用した児の全数調査を行うためのデータベースを構築する。

B. 研究方法

検討 1) ADVANCE study :

(実施施設) 極低出生体重児が年間 40 名以上入院する新生児集中治療室を要する国内の施設で実施する。施設数は 4 施設とする。介入の効果を

明確にするために、下記のエントリー施設基準を満たした施設を対象とする。多施設での検討を行うことで、施設ごとの全身管理方法の差異を加味した上で、栄養管理法のみ介入した場合の臨床的効果を検討することができる。事前に各施設での通常診療を行っている時期にアンケート調査を行い各施設の管理方法の確認を行う。また、施設内での担当医師もしくは担当グループによる治療方針の差異を確認するため、それぞれの担当医師もしくはグループは研究を通して固有ナンバーでの管理を行う。

(エントリー施設基準)

① 母乳もしくは人工乳による経腸栄養開始が生後 48 時間以降 (口腔内塗布は経腸開始とせず、20ml/kg/日以上の投与を施行した日齢を経腸栄養開始日齢とする)

② 経腸栄養 100ml/kg/day 到達日齢が生後 14 日以降

(対象選択基準)

1) 出生体重 750 g 以上～1250g 未満の極低出生体重児

- 2) 在胎期間 24 週 0 日以上の出生
- 3) AGA 児
- 4) 本研究への参加について代諾者から文書により同意が得られた児。

(除外基準)

- 1) 出生時にすでに消化器疾患(壊死性腸炎等)が明らかになっている児
- 2) 高酸素濃度(60%以上)を常時必要とする呼吸器疾患
- 3) 昇圧剤(10 μ g/kg/分以上)を常時要する循環不全
- 4) 染色体異常症
- 5) 大奇形や内臓の構造異常のある児
- 6) SGA 児
- 7) 出生時にすでに重症感染症(敗血症等)が発症している児
- 8) その他、担当医が不適切と判断した児

(介入)

本研究における介入は、非盲検・非 RCT で行う。次の 3 期間に分け検討を行う。1) 施設での通常診療を行っている時期、2) ドナーミルク導入前、3) ドナーミルク導入後とする。主たる介入は「生後 12 時間から母乳もしくはドナーミルクを栄養プロトコールに従い投与する」として、経腸栄養確立(経腸栄養が 100ml/kg/day)、もしくは日齢 14 までの遅い方をドナーミルク使用期間とする。別紙に栄養プロトコールを記載する。

(評価項目)

主要評価項目：

経腸栄養確立までの日数(100 ml/kg/day 到達日齢)

2) 副次評価項目：

1. NICU 入院中の身体計測値(体重・身長・頭囲)の推移
2. 血液生化学データ
3. 合併疾患の有無
4. 医療費削減効果：静脈栄養に要した費用
5. NICU 退院時の母乳育児率
6. 医療者の DHM の受け入れ、レシピエント母の母乳育児へ与える影響
7. 安全性評価(短期)

検討 2) **母乳成分の検討**：同意を得た母乳提供者から一人当たり 100ml ほどの母乳提供を受け凍結保存する。タンパク質濃縮液の作成と浸透圧上

昇の原因となる乳糖の除去するため限外濾過の原理を用いた実験を行う。限外濾過は半透膜を用いて高分子サンプルと低分子サンプルとを分離する方法である。高分子サンプルは濾過膜上に分離され、低分子サンプルは拡散によって移動をする。低分子サンプルは希釈と限外濾過を繰り返すことで大部分を除去可能である。ホエイ蛋白の分子量が 1 万 5000、ラクトフェリン分子量 約 8 万、IgA 分子量 約 15 万程度である。乳糖は分子量 342 でありタンパク質と比べてかなり小さい。10000 ダルトンの限外濾過膜のついた遠心分離スピッツを用いて限外濾過を行う。作成した高分子サンプルを蒸留水で希釈し、限外濾過を行う操作を繰り返す。その後、得られた高分子サンプルの乳糖濃度を測定する。さらに、抽出物を凍結乾燥することにより母乳由来の高濃度タンパク質粉末を作成する。

長期保存に関しては、真空凍結乾燥器で水分を昇華し完成した母乳粉末を異なる環境条件でそれぞれ一定期間保存する。各条件で保存した母乳粉末を注射用水で溶解し、成分測定、細菌培養検査を行い、保存前後での結果を比較する。

検討 3) **ドナーミルクを使用した児の全数調査を行うためのデータベース構築**：Web 上でドナーミルク使用施設の担当者がドナーミルクを使用した児の情報を入力するシステムを構築する。

4) 本研究は昭和大学江東豊洲病院 倫理委員会の承認を得て実施している

C. 研究結果

検討 1) **ADVANCE study**：4 施設にて症例の蓄積を行っている。症例のバラつきを軽減するために AGA 児(在胎週数相当の体格で出生した児)に限定しているため、症例の蓄積には長期間を要すると想定されるが、順調に蓄積ができていく。現在のところ、有害事象の報告は無くプロトコールに従い遂行している。

検討 2) **母乳成分の検討**：各高分子サンプルの乳糖濃度は希釈操作を繰り返すことで予想通り低下することが確認できた。限外濾過の操作で母乳

から乳糖を完全ではないが取り除くことは出来た。限外濾過膜の大きさや希釈方法などを変更して上記の操作を繰り返し、効率よく乳糖を除去する方法をさらに確立し、母乳からの精度の良い蛋白抽出の条件を調査している。真空凍結乾燥器での乾燥母乳パウダーの作成には成功している。ただし、現状の機器では大量に作成することしかできないため、少量の母乳からも乾燥パウダーが作成できるようにドライチャンバーを導入し検討を開始する予定である。乾燥母乳パウダーでの成分変化、長期保存下での変化も調査している。

検討3) ドナーミルクを使用した児の全数調査を行うためのデータベース構築(資料): データベースは完成した。現在は各施設の倫理委員会の承認、登録の蓄積を行っている。

D. 考察

海外において、母乳バンクを使用することは日常診療の一部であるが、本邦でのドナーミルク使用はまだ始まったばかりであり ADVANCE studyにより本邦の栄養管理下における医学的効果の検討の意義は大きいと考えられる。また、母乳中の栄養素抽出や長期保存、成分変化を検討することで新たな母乳強化や保存方法が提案できる可能性がある。ドナーミルクを使用した児のデータベース化により、安全性や効果の評価を行うことのみならず、本邦におけるドナーミルクの年間使用量を把握することで、無駄のないドナーミルクの供給量を決定できる可能性があり、母乳バンクの運用上も有意義であると考えられる。

E. 結論

本邦における母乳バンク、ドナーミルクの使用はまだ始まったばかりであるが、効果安全性を評価し、調査体制を整備することは重要と考える。必要な児には躊躇なくドナーミルクが供給できる体制が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 水野 克己, 清水 俊明, 位田 忍ら, 早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言、日本小児科学会雑誌 123 巻 7 号 Page1108-1111(2019.07)

2) 櫻井 基一郎, 水野 克己, 鈴木 学, 寺田 知正, 小金澤 征也, 浅井 秀幸, 土橋 一重、真空凍結乾燥母乳パウダーの浸透圧変化に関する検討、日本母乳哺育学会雑誌 12 巻 2 号 Page87-91(2018.12)

3) 櫻井 基一郎, 佐々木 寛, 井川 三緒, 城所 励太, 鈴木 学, 村川 哲郎, 花岡 健太郎, 渡邊 佳孝, 森田 孝次, 水野 克己

極低出生体重児におけるドナーミルクの使用経験、日本周産期・新生児医学会雑誌 53 巻 4 号 Page1019-1024(2017.12)

4) 水野 克己, 櫻井 基一郎, 佐々木 寛, 城所 励太, 村川 哲郎、母乳の凍結乾燥処理に関する検討、日本母乳哺育学会雑誌 10 巻 2 号 Page108-112(2016.12)

2. 学会発表

(発表誌名・頁・発行年等も記入)

1) 櫻井 基一郎, 村川 哲郎, 水野 克己, 母乳由来母乳強化物質(ProLact+H2MF)を使用した超低出生体重児の1例
日本新生児成育医学会雑誌(2189-7549)30巻3号 Page640(2018.10)

2) 水野 克己, 櫻井 基一郎, 母乳バンクに提供された母乳中細菌数の検討
日本新生児成育医学会雑誌(2189-7549)30巻3号 Page608(2018.10)

3) 櫻井 基一郎, 水野 克己, 真空凍結乾燥法を用いた人乳による母乳強化物質の作成
日本母乳哺育学会雑誌(1882-4242)12巻 Suppl. Page69(2018.09)

4) 水野 克己, 櫻井 基一郎, 城所 励太, 村川 哲郎, 小金澤 征也, 金澤 健, 母乳バンクの運用経験
日本小児科学会雑誌(0001-6543)122巻2号 Page320(2018.02)

5) 当院におけるドナーミルク使用の現状
櫻井 基一郎, 村川 哲郎, 城所 励太, 佐々木 寛, 水野 克己, 当院におけるドナーミルク使用の現状

日本新生児成育医学会雑誌(2189-7549)28巻3号
Page747(2016.11)

6)佐々木 寛, 村川 哲郎, 城所 励太, 櫻井 基
一郎, 水野 克己, 凍結乾燥母乳の使用経験

日本新生児成育医学会雑誌(2189-7549)28巻3号
Page586(2016.11)

7)NICUでの母乳育児支援 母乳バンク
櫻井 基一郎

日本母乳哺育学会雑誌(1882-4242)10巻 Suppl.
Page37-38(2016.09)

8)水野 克己, 櫻井 基一郎, 佐々木 寛, 城所
励太, 田平 孝, 小林 俊二郎, ドナーミルクの凍
結乾燥に関する検討

日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)52巻
2号 Page577(2016.06)

9)佐々木 寛, 村川 哲郎, 城所 励太, 井川 三
緒, 櫻井 基一郎, 水野 克己, 母乳バンク制度を
導入して 現状と課題

日本新生児成育医学会雑誌(2189-7549)27巻3号
Page513(2015.09)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし