

ドナーミルクを安定供給できる母乳バンクを整備するための研究

研究代表者

水野克己

昭和大学医学部小児科学講座・教授

研究要旨

早産・極低出生体重児において母乳は栄養だけでなく“薬”としての役割も指摘されている。母親の母乳が得られない・児に与えることができない場合は、人工乳ではなく母乳バンクで低温殺菌処理されたドナーミルク（以下、DHM）を与えることが推奨されており、世界的にも各地で新たに母乳バンクが設立されている。日本における母乳バンクの歴史は浅いが、より多くの早産・極低出生体重児に提供できるよう本研究班が立ち上げられた。

本研究班の目的は、NICU入院中の早産・極低出生体重児で、母親の母乳が得られない、または、何らかの理由により児に与えることができない場合に安全なDHMを安定して幅広く提供できるシステムを整備することである。

インフラ整備：2021年度は日本橋母乳バンクのみの運用となっているが、提供量、低温殺菌処理量、配送量ともに増加している。2022年3月では、ドナーからひと月に約162ℓの母乳を受け取り、月間147ℓの低温殺菌処理を行った。破損や混入物、ならびに培養検査にて不適と判定されたため破棄したものは15ℓであった。NICUに配送したDHM量は124.7ℓとなった。

2020年度の月平均42ℓから比べると格段に増加した。2021年度にDHMを利用した児は360名以上であり、配送量と合わせて毎年増加している。のちに示すアンケート調査結果からも、海外よりも早めにDHMを終了している施設も散見されるため、今後、海外同様に修正33-34週まで母乳の不足分をDHMで補うようになると一人当たり平均使用量は増加する。年間6000人以上の極低出生体重児が出生することから、現在の日本橋母乳バンクだけでは安定供給できなくなるのは明らかである。今後、DHM利用者数ならびに一人当たりの利用量が増加しても、安定的にDHMを供給できるよう令和3年度には**日本財団母乳バンク**を設立し、令和4年4月より運用が開始された。

アクセスの簡易化：母乳バンクを利用する施設は毎年増加してはいるものの、早産・極低出生体重児を診療する日本すべてのNICU施設からみれば、2割強にすぎない。病院施設に対するアンケート調査結果（令和2年度報告書参照）では、**母乳バンクを利用しづらい一因**として、年間契約費（日本橋母乳バンクとの契約では年間費用が発生する）・母乳バンクへのアクセス方法がわかりにくい・倫理審査が必要などがある。費用については、東海ネオフォーラムが行っているように複数施設がまとまって年会費を捻出することで、個々の施設に対する負担が減るかもしれない。よりシンプルにするため、日本財団母乳バンクは1年間の期間限定で契約費無料でDHMを利用可能とする。DHMを利用しやすくするように**DHM利用開始マニュアル**を作成し、新生児医療連絡会加盟施設に郵送した。倫理審査書類もウェブからダウンロードできるようになっている。

レシピエント家族への配慮：実際にDHMが必要となったとき、レシピエント家族から同意を得ることが必要である。安心してDHMを利用してもらえるために、DHMを利用した児の両親の思いを調査し、その結果をまとめた。DHMの必要性は理解してもらえてはいるが、担当医師からの説明前に母乳バンクについて知っていたという両親は少なく、今後、より広く周知していかなければならないと考えた。

ドナー登録施設の整備：DHM へのアクセスを改善するとともにドナー登録施設の整備も重要である。赤ちゃんにやさしい病院（BFH）は日本に 65 施設（2020 年）あり、これらの施設でドナー登録が可能となるよう働きかけている。また、よく多くの施設がドナー登録に参加してもらえるよう、本研究班においてドナー登録マニュアルを作成した。

エビデンスの構築：DHM を利用することで、合併症（壊死性腸炎/未熟児網膜症/慢性肺疾患/後天性敗血症）の減少、静脈栄養期間の短縮、NICU 入院中の体重増加につながるのか、エビデンスの構築を目的としてレジストリを導入した。NICU 医師の負担を減らせるよう工夫しつつ全例把握できるように DB を整備している。令和 3 年度の結果では、生後早期から DHM を用いて経腸栄養を開始することで壊死性腸炎や未熟児網膜症の罹患率が低下する可能性が示唆された。

補足：母乳バンク利用施設に対するアンケート調査：母乳バンクを利用する NICU 施設が増えてきたことを受けて、利用施設における DHM の利用目的・利用状況・問題点ならびに、極低出生体重児の経腸栄養の現状について調査した。DHM の適応は、在胎週数<28 週、出生体重<1500 g という回答が多かった。超低出生体重児の経腸栄養開始時期は、全施設が生後 24 時間以内と答えたが、実際に 24 時間に開始している施設は 50%であった。このうち、7 施設が生後 12 時間以内に経腸栄養を開始しており、全施設 DHM を利用していた。超早産児において生後早期から経腸栄養を開始する傾向にあるが、実際に生後 12~24 時間以内から開始するためには母乳バンクの利用が重要と考えられる。

安全な DHM を提供するための基礎研究

提供する DHM の成分分析：DHM のたんぱく質と熱量についても測定した。親の母乳が与えられない場合、早産児には DHM が推奨される。DHM の平均たんぱく質量と熱量は 1.28g/dL と 76.4Kcal/dL であった。早産由来と正期産由来の比較では、早産由来の方がたんぱく質量、熱量ともに多かった（たんぱく質量：早産由来 1.31±0.08、正期産由来 1.16±0.09 g/dL、p=0.0005、熱量：早産由来 80.1±9.1、正期産由来 71.4±8.3 Kcal/dL、p=0.0113）。日本の母乳バンクでは早産由来が多いこともあり、単独ドナーでもたんぱく質量、熱量が少ない DHM はなく、母乳分析を行えば単独 DHM でも問題ないと考えられる。

凍結乾燥母乳の検討：乾燥母乳パウダーを 3 か月、6 か月各種条件で保存したのちの成分変化および細菌培養を施行した。その結果、成分には大きな変動無く、細菌の増殖もないことが判明した。

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 DHM 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している。症例数はまだ不十分であるが、令和 4 年度の最終報告までに結果をまとめたい。

研究分担者

西巻 滋 横浜市立大学附属病院 小児科 教授
宮田 昌史 藤田医科大学医学部小児科学 准教授
和田 友香 国立成育医療センター周産期・母性診療センター 新生児科
新藤 潤 東京都立小児総合医療センター 新生児科
谷 有貴 奈良県立医科大学附属病院 小児科 助教
櫻井基一郎 千葉市立海浜病院 新生児科 医師
田 啓樹 昭和大学医学部衛生学・公衆衛生学 助教

はじめに

超早産児に対する母乳栄養は、壊死性腸炎、重症感染症、未熟児網膜症、慢性肺疾患などの罹患率を低下させるため“薬”としての役割を持つ。中でも、超早産児が壊死性腸炎に罹患した場合は救命率が低だけでなく、救命できても将来の QOL の低下につながるため、母乳栄養による予防が最も重要である。早産児、特に極低出生体重児や消化管疾患・心疾患があるハイリスク新生児にとって経腸栄養の第一選択は児の母親の母乳（以下、自母乳）である。しかし、母親の状況や合併疾患によっては必ずしも母乳が得られる、または、母親の母乳を児に与えられるとは限らない。このような場合、人工乳よりも壊死性腸炎罹患リスクが低いドナーミルク（DHM）を用いるよう日本も含めた小児科学会で推奨されている(1-3)。また、ドナーミルクを用いることで生後早期から経腸栄養が開始できるため、輸液期間の短縮ならびに新生児集中治療室（NICU）入院中の体重増加の改善が期待されており、新生児医療にもたらす恩恵は大きい(4, 5)。日本でも2017年に日本母乳バンク協会が設立され、この数年、母乳バンクを利用するNICU施設が増えてきた。2021年は1年間で360人以上の児にドナーミルクが利用され、これまでに母乳バンクを利用したことのある施設は47施設となった。しかし、新生児臨床研究ネットワークに加盟している192施設の4分の1にすぎず(6)、以前として母乳バンクを利用する施設は限定的と考えられる。つまり、母親の母乳が出ない場合、もしくは母親の母乳を利用できない場合、極低出生体重児のおおくは人工乳もしくは“もらい乳”（他の母親の母乳）が与えられていると推測される。

令和3年度の調査として、1) 母乳バンクを利用したことのあるNICU施設へのアンケート調査を行い、米国におけるDHM利用方法と比較すると

ともに、2) DHM成分の検討を行った。

昨年度の厚生労働科学研究費補助金「ドナーミルクを安定供給できる母乳バンクを整備するための研究」でのアンケート調査では、回答が得られた154施設の91%が母乳バンクの必要性を認めている（和田友香 令和3年度厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書）。また、現在、母乳バンクを利用していない施設の7割近くが今後、利用したいと回答している。このアンケート調査結果からは、母乳バンクを利用しない理由として、施設承認（倫理審査など）を得る手間と年間契約費の捻出が明らかになった。今回、母乳バンク利用にかかわる問題点を明らかにするために、すでに母乳バンクを利用している施設を対象としてアンケート調査を行った。

つぎに、提供するDHMの成分分析は、超早産児の発育に重要な熱量・たんぱく質を摂取できているかの判定にもつながるため、重要である。一般的に、正期産の母親がドナーとなった場合は、早産の母親に比べて提供された母乳のたんぱく質が少ないこと、ドナー間でばらつきがあることが問題視されている。対策として、DHMのたんぱく質をできるだけ均一とするために、ルチーンに複数ドナーの母乳を混ぜて低温殺菌処理をしている国もある(5)。日本でも長期間にわたってDHMを必要する児には、担当医の要望があれば、複数のドナー母乳を混ぜ“複数DHM”として提供している。

超早産児においてたんぱく質摂取量はその後の成長発達とも関連するため(6)、early aggressive nutritionとして子宮内蓄積量と同等の3.5-4g/kg/日を与えることを目標としている。母親の母乳が得られるまでの“つなぎ”としてのDHM利用であれば、DHM間のたんぱく質のばらつきはさほど問題とはならないが、長期間にわたってDHMを主要な栄養として利用する場合には、たんぱく質

取量を計算し目標値 (3.5-4g/kg/日) に近づける工夫が必要となる。今回、実際に母乳バンクから提供している単独 DHM のたんぱく質量と熱量を比較検討した。

令和3年11月7日(日曜) 午後にオンラインにてドナーミルクを利用されたご家族11組と親の会を開催した。その中で、実際にDHMを使ったときの気持ちを確認した。

最後に新たな母乳バンクを設立するにあたってのバンクスタッフ教育ツールを本研究班にて翻訳した(資料1)。

対象と方法

1) 母乳バンク利用施設へのアンケート調査: これまでに日本母乳バンク協会との契約のもとでDHMを利用したことがある47施設を対象としてメールによるアンケート調査を行った。DHMを利用する施設が増えている中で、現状でのDHMの利用目的・利用状況・問題点を明らかにするために本調査を実施した。この調査は厚生労働科学研究費補助金「DHMを安定供給できる母乳バンクを整備するための研究」のもとで行った。アンケート調査票を資料2に示す。回答率を高めるために、最大で3回まではリマインドメールを送った。

2) 母乳成分分析研究: 対象は2020年9月~2021年5月に登録した116名のドナーのうち、2回以上母乳を提供した方は25名である。母乳提供が1回のみの方は量も少ないことが多く、DHMとしてNICUに提供する割合としては少ないため、今回の検討では、2回以上提供された方を対象とした。このうち13名は早産女性(出産週数22~30週)、12名はホームページからドナー登録を申し込んだ正期産女性であった。対象者の年齢、出産週数、母乳を

提供した回数を表1に示す。

提供された母乳を低温殺菌処理した後のDHMを分析とした。DHMの成分分析はMiris社製母乳分析器(Miris.Co.Ltd, Uppsala, Sweden)を用いて測定した。-30℃で保存したDHMを冷蔵庫内で解凍したのちに、取り扱い説明書に従って加温・ソニケーションを行い測定した。この母乳分析は、赤外分光システムを使用することで母乳成分及び総エネルギー量を数分で測定する方法である(7)。測定は3回行いその平均値を採用した。なお、各DHMの代表値は、そのドナー由来のDHMをもちいて測定した値の平均値を用いた。早産ドナー由来のDHM(早産DHM)と正期産ドナー由来のDHM(正期産DHM)の比較は外れ値をROUT(Q=1%)により検定、その後、正規性をKolmogorov-Smirnov testを行ったうえで、unpaired t-testにて検討した。早産DHMのたんぱく質量については、産後月数による変化をKruskal-Wallis検定を用いて統計処理を行った。

結果

1) 母乳バンク利用施設へのアンケート調査: アンケートを送った47施設のうち37施設(78.9%)から回答を得た。この37施設に2021年に入院した極低出生体重児(出生体重1000~1499g)は567名、超低出生体重児の人数は525名であった。

2021年に消化管疾患術後の児を診療したことがある施設は32施設(86%)、壊死性腸炎(NEC)を合併した児を診察したことがある施設は15施設(41%)であった。

DHMに関する設問

2021年にDHMを使った人数は0人~45人(中央

値 6 人 平均値 12.1 人)。トータルで 354 人に DHM が与えられていた。なお、年間 20 人以上利用した施設は 7 施設あり、これらの 7 施設ではこの期間に出生した 292 人の極低出生体重児のうち 218 人と約 3/4 に DHM を使っていた (218/292:74.6%)。

DHM を使う際の同意はすべて文書により同意がとられていた。担当医 (主治医) が DHM の利用にあたって同意をとっていると答えた施設が 30 施設 (81%) であった。DHM の担当医を決めて同意をとっている施設が 2 施設、その他は入院時に説明をした医師など不特定であった。なお、看護師がとる施設はなかった。

DHM の児に対する健康上の利点 (図 1) : 超早産児に対しては全施設が DHM の健康上の利点があると回答した。後期早産児においては、“そう思う”と回答したのが 14%、“どちらかというと思う”が 75%、“どちらかというと思わない”が 11%であった。一方、正期産児においては、“そう思う”と回答したのが 11%、“どちらかというと思う”が 36%で、“どちらかというと思わない”が 47%、“そう思わない”が 6%であった。 χ^2 乗検定の結果、p 値は 0.0001 未満であり、DHM の健康上の利点は対象となる児の未熟性によってかわることがわかった。

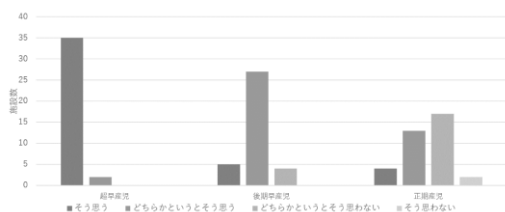


図 1 : 超早産児に対して DHM の健康上の利点があると思う施設は 100%であった。後期早産児においてそう思うと回答したのが 14%、どちらかというと思うが 75%、どちらかというと思わないが 11%であった。一方、正期産児においてそ

う思うと回答したのが 11%、どちらかというと思う思うが 36%で、どちらかというと思わないが 47%、そう思わないが 6%であった。

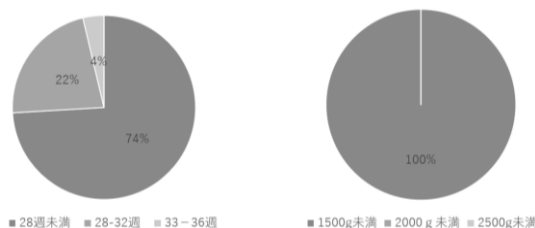


図 2 : DHM を利用する対象 : 在胎週数の項目に回答した施設は 27 施設で、28 週未満が 20 施設 (74.1%)、28-32 週が 6 施設 (22.2%)、33-36 週が 1 施設 (3.7%) であった。一方、出生体重の項目に回答した施設は 26 施設すべてが 1500 g 未満と回答した。

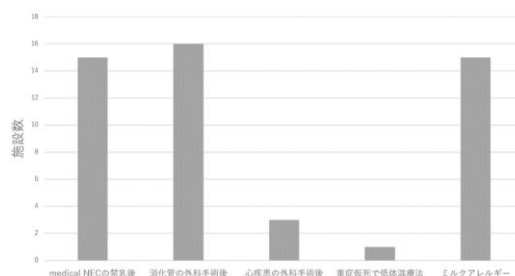


図 3 : 週数・体重以外に DHM を利用する場合として、medical NEC の禁乳後、消化管の外科手術後、ミルクアレルギーと答える施設が 15 施設以上あった。

DHM から人工乳に移行する基準については、修正 28 ~30 週、32 週、34 週、生後 7 日・14 日・1 か月など出生後時間経過で判断する施設が 17 施設 (45.9%)、体重が 1500 g に到達したときに設定しているのが 5 施設 (13.5%)、経腸栄養量

(100ml/kg/日または 160ml/kg/日) に到達したときと設定しているのが 3 施設であった。結果として 7 割近く (25 施設 : 67.6%) の施設が修正週数や体重、経腸栄養量を目安にしているのに対して、それ以外の施設は主治医の判断や症例によって決めていることがわかった。

各施設で DHM を使用する家族から拒否された割合についての質問では、拒否されたことがないと答えた施設が 26 施設 (74%)、拒否された割合が 5% 未満が 4 施設 (11%)、拒否された割合が 5-10% が 2 施設 (6%)、拒否された割合が 10%以上が 3 施設 (9%) であった (図 4)。

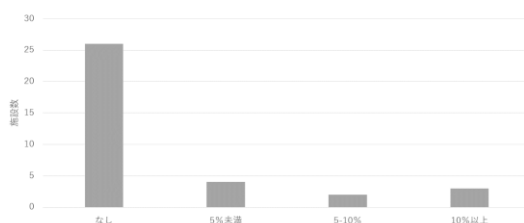


図 4・DHM の使用を家族から拒否された割合

DHM の支払いに関する質問では、病院が負担すると回答した施設が 24 施設 (24/37; 64.9%)、小児科が負担していると回答した施設が 4 施設 (10.8%)、患者家族が負担すると答えた施設が 2 施設であった。その他と回答した施設が 7 施設あったが、これは複数施設でまとめて支払っているためであった。

DHM 利用料 (年間契約費) については“適切である”と“どちらかといえば適切である”と回答した施設が 29 施設 (80.6% : 29/36) であった。1 施設が“適切ではない”と回答していた。

オーダーしてから DHM 受け取りまでの時間については 36 施設から回答があり 35 施設は適切であると回答していた。1 施設はどちらかという適切で

はないと回答されていたが、沖縄の施設であり、3 日間かかってしまうためやむを得ないとする。

母乳バンクから提供している DHM は安全であると思うかという設問に対しては、すべての施設が“そう思う”“どちらかといえばそう思う”と答えていた。

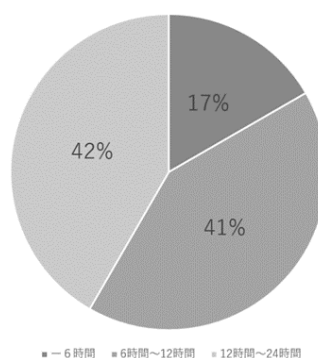
両親、看護師ならびに新生児科医師は DHM に受容的かという設問にはどの設問に対しても 1 施設を除いてすべての施設が“そう思う”“どちらかといえばそう思う”と答えていた。

経腸栄養の開始は施設で標準化していると主治医の裁量によるが半々であった。経腸栄養開始を標準化している施設と主治医のゆだねている施設で超低出生体重児における実際の経腸栄養開始時期を比較したところ、標準化している施設では中央値は生後 12 時間から 24 時間であったのに対して、主治医にゆだねている施設では生後 24 時間から 48 時間であり、Mann-Whitney U 検定で p 値は 0.064 と有意差はないものの標準化している施設のほうが早く経腸栄養を始めている傾向にあった。

経腸栄養開始時期について

【超低出生体重児 AGA】

経腸栄養の理想的開始時間は 6 時間以内が 6 施設 (16.7%)、6-12 時間が 15 施設 (41.6%)、12-24 時間が 15 施設 (41.6%) であった。それに対して、実際の開始時間は 12 時間以内と 12-24 時間が 9 施設ずつ (25%)、24-48 時間が 8 施設 (22%)、48-72 時間が 10 施設 (28%) であった (図 5 A)。



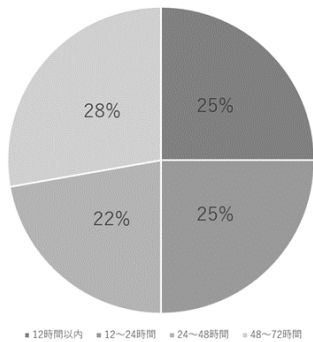
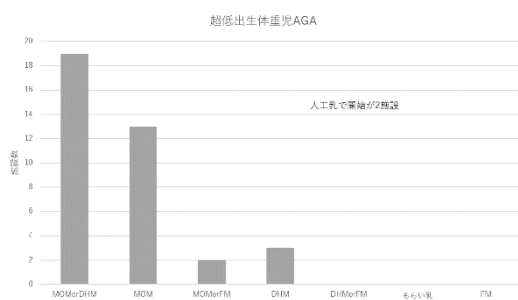


図 5A：経腸栄養の理想的開始時間は 6 時間以内が 6 施設 (16.7%)、6-12 時間が 15 施設 (41.6%)、12-24 時間が 15 施設 (41.6%) であった (上段)。それに対して、実際の開始時間は 12 時間以内と 12-24 時間が 9 施設ずつ (25%)、24-48 時間が 8 施設 (22%)、48-72 時間が 10 施設 (28%) であった (下段)。

経腸栄養の開始に母乳または DHM を使用する施設が 19 施設と過半数を占めた。また母乳が手に入らない場合は人工乳から開始する施設が 2 施設あった。実際に生後 12 時間以内に経腸栄養を開始する 9 つの施設はすべて DHM を利用していた。

9 施設ともに超早産に対して DHM は有効であると考えており、新生児医も看護師も DHM に対して受容的であった。(図 5B)



【超低出生体重児 SGA】

経腸栄養の理想的な開始時間は AGA と同様の結果で、6 時間以内が 17%、6-12 時間が 41%、12-24 時間が 42% であった。それに対して実際の開始時間は 12 時間以内が 24%、12-24 時間が 26%、24-48 時間

が 18%、48-72 時間が 32% であった。(図 6A)

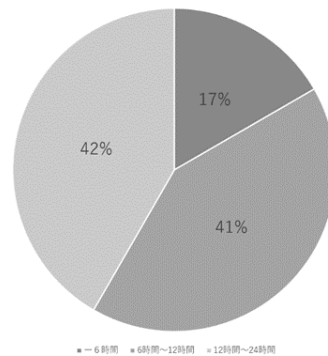


図 6A：経腸栄養の理想的な開始時間は AGA と同様の結果で、6 時間以内が 17%、6-12 時間が 41%、12-24 時間が 42% であった (上段)。それに対して実際の開始時間は 12 時間以内が 24%、12-24 時間が 26%、24-48 時間が 18%、48-72 時間が 32% であった (下段)。

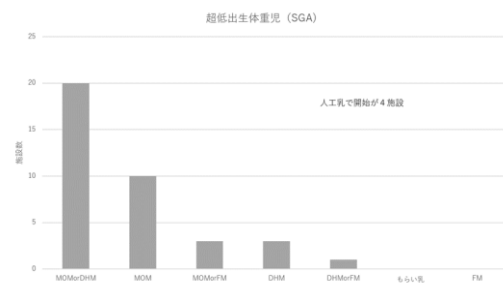
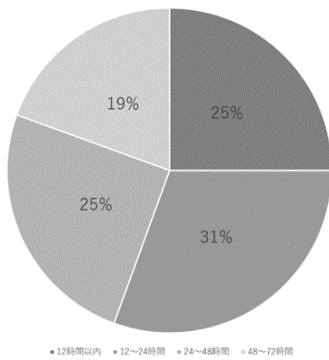
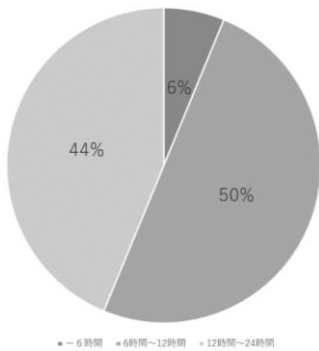


図 6B：経腸栄養の開始に母乳または DHM を使用する施設が圧倒的に多かった。また人工乳から開始

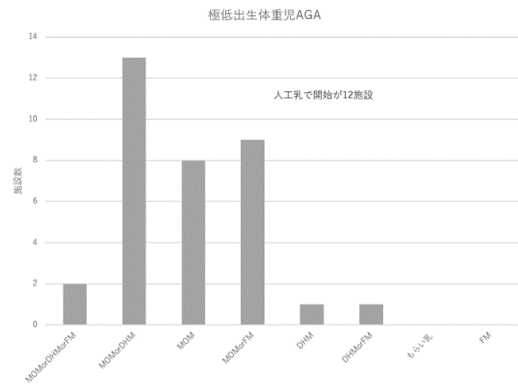
する施設は4か所あった。

【極低出生体重児 AGA】

経腸栄養の理想的な開始時間は6時間以内が6%、6-12時間が50%、12-24時間が44%であった(上段)。実際の経腸栄養開始時間は12時間以内が25%、12-24時間が31%、24-48時間が25%、48-72時間が19%であった(下段)(図7A)。

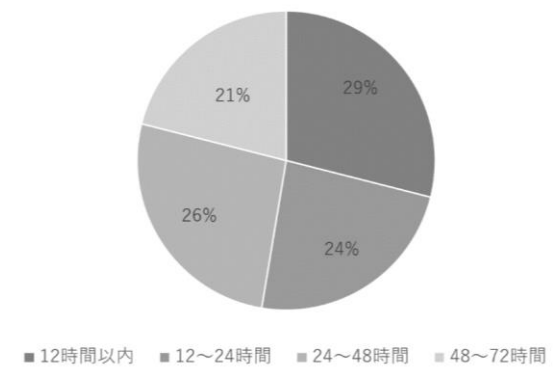
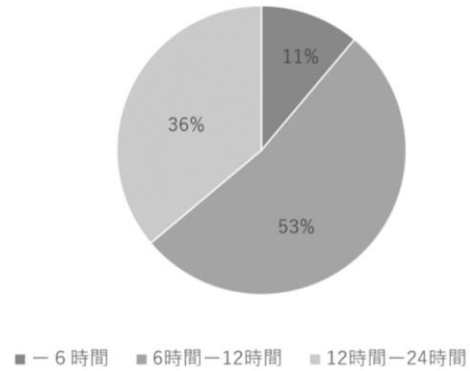


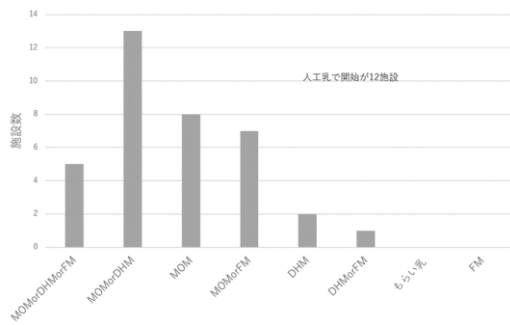
経腸栄養の開始に母乳またはDHMを使用する施設が多かった。ただ、人工乳から開始する施設が12まで増加した(図7B)。



【極低出生体重児 SGA】

経腸栄養の理想開始時間は6時間以内が11%、6-12時間が53%、12-24時間が36%であった(図8A)。





経腸栄養の開始に母乳または DHM を使用する施設が多かった。人工乳から開始する施設が 12 あった (図 8B)。

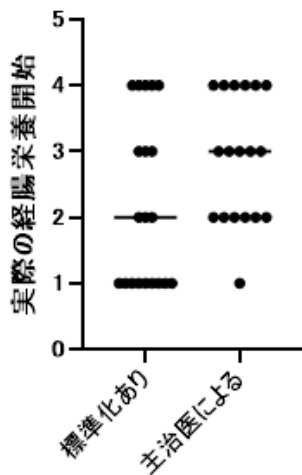


図 9：経腸栄養の標準化の有無と超低出生体重児に実際に経腸栄養を開始した時間の関係を示す。

1：生後 12 時間以内 2：生後 12-24 時間 3：生後 24-48 時間 4：生後 48-72 時間。Mann-Whitney U 検定で p 値は 0.064 と有意差はないものの標準化している施設のほうが早く経腸栄養を始めている傾向にあった。

本研究班で行った全 NICU 対象のアンケート調査結果 (分担研究者：和田友香) と比較すると以下のことが見えてきた。

- 1) 超低出生体重児における理想的な経腸栄養開始時期を生後 12 時間と 24 時間と回答した割合：母乳バンクを利用している施設では、そ

れぞれ 58.3% と 41.7% であり、全 NICU では 18% と 58% であった。

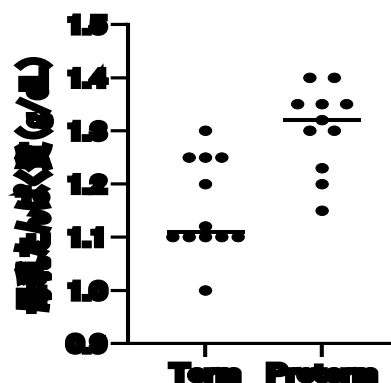
- 2) 実際に生後 24 時間以内に経腸栄養を開始している NICU の割合：母乳バンクを利用している施設では 50% であり、全 NICU では 30% であった。

- 3) 経腸栄養の開始に人工乳を用いる NICU の割合：母乳バンクを利用している施設では 5% であり、全 NICU では 24% であった。

以上より、母乳バンクを利用している施設では、より生後早期から経腸栄養を開始することを理想としているだけでなく、実際にも生後 24 時間以内から経腸栄養を開始できていることがわかった。また、経腸栄養の開始に人工乳を用いる施設も少ないことがわかった。

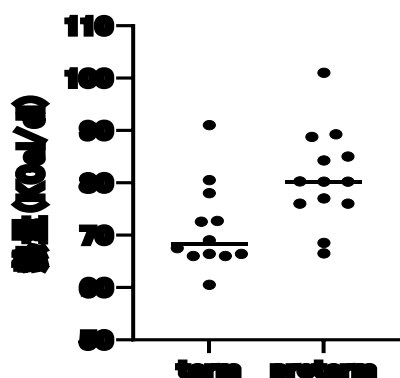
2) 母乳成分分析研究：

たんぱく質量：単独ドナー 25 名全体の DHM 中たんぱく質量は 1.0-1.9 g/dL であった。ROUT 検定の結果、早産 DHM の 1.8 と 1.95 g/dL を外れ値として除外したのちに統計処理を行った。早産 DHM と正産 DHM のたんぱく質量に有意差が認められた (平均値 ± SD：早産 DHM 1.31 ± 0.08 g/dL、正産ドナー 1.16 ± 0.09 g/dL、p=0.0005、図 1)。

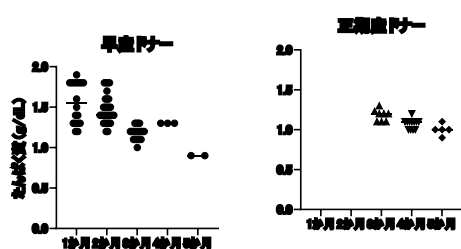


熱量：単独ドナー 25 名から提供された母乳を低温

殺菌処理した後の DHM 熱量は 60.5-101 kcal/dL であった。早産 DHM と正期産 DHM の熱量に有意差が認められた（平均値±SD：早産 DHM80.1±9.1 KCal/dL、正期産 DHM71.4±8.3 KCal/dL、p=0.0113、図 2）。



産後経過に伴う DHM 中たんぱく質量の推移：同じドナーから提供された場合も、それぞれ産後月数別の DHM として個別に扱っている。早産ドナー、正期産ドナーにおける産後月数別の提供母乳（試料）数を表 3 に示す。図 3 に早産 DHM と正期産 DHM を搾乳した時期別にわけたタンパク質量を示す。早産 DHM では、産後経過とともにたんぱく質量は低下していた。なお、正期産 DHM においてはサンプル数が少ないため検討を行っていない。



3) DHM 利用者への聞き取り調査

A) DHM についての理解：ほとんどの方が事前に DHM を知らず、ゼロから学ぶ・調べるケースが多い。また、母体への負担もある産後直後に、早産された混乱の中に必死に学び・調べていたことがわかった。
B) DHM の安全性・栄養面での不安：本当に安全な

のか不安があったことがわかった。父親からは人工乳のほうが栄養面では優れているのではないかという声もあった。

C) 自分以外の女性の母乳を与えられることへの抵抗感：自分の母乳を与えたいという思いは母親共通の思いであり、もし産後すぐは DHM が必要だとしても自分自身に対して搾乳支援・声かけも欲しかったという声が多かった。

D) 出生後早期から DHM による経腸栄養を開始する場合、母親よりも父親が判断しなければならないことも多い。父親にも母乳バンクと DHM について情報提供しておくことも必要であることがわかった。

考察

1) 母乳バンク利用施設へのアンケート調査

この施設に 2021 年に診療した極低出生体重児は 1046 名であり、2020 年に日本で出生した極低出生体重児 6228 人の約 1/6 にあたる。

・日本では文書での同意は 97%、口頭での同意は 3%であったが、アメリカでは文書での同意は 78.7%、口頭での同意は 18.9%と日本の方が文書による同意が多かった(7)。

・同意をとる人はアメリカでは医師・特定看護師 (Nurse Practitioner) が 43.3%、正看護師 (Registered Nurse) が 21.3%、医師・特定看護師・正看護師が 32.9%、同意を得ないが 1.6%という結果であった(7)。それに対して、日本では医師が 100%であった。医療制度の違いからか、看護師がとるケースや同意を得ずに施行するというケースはなかった。

・アメリカでは家族からの拒否が 10%未満の割合が 86.3%、10-25%が 10%、26%以上が 1.7%の結果であった(7)。それに対して、日本では拒否されな

った割合が 74%、5%未満が 11%、5-10%が 6%、10%以上が 9%という結果であった。米国では HMB の歴史は古く、DHM 利用に対する不安は少ないと考えていたが、日本における DHM 利用拒否が 10%未満が 91%と米国とくらべても少なくとも DHM を拒否する家族が多くないことは興味深い。もともと日本においては妊娠中から母乳育児を希望する女性がおおいからかもしれない (8)。なお、拒否された割合が 10%以上の 3 施設では年間の DHM 使用数が 5 例以下であった。一方拒否されたことがない 26 施設では年間の DHM 使用数の中央値 7 例 (25 パーセントイル・75 パーセントイル: 2.5・13.75) であり、比較的使いなれた施設のほうが拒否されにくいのかかもしれない。

・DHM の支払いはアメリカでは病院負担が 86%、保険が 13.8%という結果であった(7)。米国では5つの州で早産児に DHM を使用した場合の実費給付保険が法制化されている。それに対して日本では小児科医局が負担している施設があった。小児科で DHM の支払いを負担していると答えた 4 施設のうち 3 施設は大学病院であり、研究費が利用できるのかかもしれない。患者家族に請求すると答えた施設には個別に確認したところ、入院時食事療養費として請求しているとのことであり養育医療でカバーされていると推測される。なお、DHM の費用については、米国では 1 オンス (30mL) あたり 4 ドルで提供している。大体どのくらいの費用がかかるかについて調査した論文では、十分に母親の母乳が得られる児の場合で平均 1 人あたり 27 ドル、母乳量が不十分である場合で平均 1 人あたり 154 ドルであったと報告されている (9)。日本の年間契約費用も 1 オンス 4 ドルに基づいており、1 リットルあたり 15,000 円となっている (1 ドル 120 円で計算すると 15,840 円/リットルとなる)。年間 20 リットル利用予定の施設では年間 30 万円の契

約費としているが、実際には契約量を超えて使用していることがわかってきた。年間契約の総量は 285 リットルだが、実際に NICU に配送した量は 778 リットルであった。今回の調査では、年間契約費は適切ととらえている施設がほとんどであったが、母乳バンクの活動についてサステナビリティを考えると、配送量に応じて適正に支払いを求めなければならない。実際に研究費で支出している施設もあるようなのでこの年間契約費をどのように捻出するかは今後の課題かと思われる。

発注後に受け取るまでの時間は、沖縄県の 1 施設を除いて適切であると判断されていた。これは日本の流通システムの優れている点かもしれない。今後、沖縄にも小規模母乳バンクを設立することも検討が必要かもしれない。

DHM に関する安全性や NICU・家族からの受け入れについても、これまでに母乳バンクを利用した施設では、母乳バンクの DHM に対する安心感があり、その結果として医師・看護師も受け入れやすいのかと推測される。

経腸栄養の開始は施設で標準化していると主治医の裁量によるが半々であった。以前、われわれが行ったアンケート調査では 35%は標準化しているという答えであったので、母乳バンクを利用する施設は標準化する割合が高いのかかもしれない (10)。経腸栄養を標準化することの利点はこれまでも取り上げられており (11)、今後、DHM が普及することで、わが国でも広まっていくことと考えられる。DHM の適応に関する回答では、在胎週数 28 週未満が 74.1%、28-32 週が 22.2%、33-36 週が 3.7%と回答していた。それに対してアメリカでは具体的な週数ではなく、各個人に合わせて特定の在胎週数を満たさない場合に適応する割合が 79.3%であり、32 週未満が 49.9%、33-36 週が 42.0%という結果であった (7)。一方、出生体重に関しては、適応を 1500g 未満と設定している施設が 100%で

あったが、アメリカでは 1500g 未満が 18.3%、1500g が 55.3%、体重で規定しない施設も 26.4% あった (7)。

・DHM の対象疾患として、アメリカでは母乳が十分に得られなかった場合が最も高く、という結果であった (7)。それに対して、日本では medical NEC 禁乳後 (40.5%)、消化管の術後 (43.2%)、ミルクアレルギー (40.5%) が適応疾患として高かった。米国の報告でも、medical NEC の禁乳後に DHM を利用する施設が 62.4%、外科手術後が 26%、重症仮死低体温療法後が 20% みられている。興味深いのは米国の報告では両親のリクエストが 52.2% あり (7)、日本とは DHM に対する考え方が異なると推測される。

DHM の児に対する健康上の利点では、すべての施設が、超早産児に対して DHM の健康上の利点があると答えた。後期早産児においても、“どちらかというと思う”まで含めると 9 割近い施設が DHM に肯定的であった。一方、正期産児においても 47% の施設が“思う”、または、“どちらかというと思う”と答えていた。母乳バンクプログラムを有する施設では超早産児に限定せず DHM に対する評価が高いと推測された。

・DHM から人工乳に移行する基準としては、適応基準同様にアメリカでは各個人に合わせて特定の週数に達した場合 (76.9%)、特定の体重に達成した場合 (44.3%) が高かった (7)。それに対して、日本では修正 32 週を基準としている割合 (19%) が最も高く、それぞれの施設で独自の基準を設定していることが多かった。

壊死性腸炎 (NEC) を合併した児を診察した施設は 15 施設 (41%) であったが、標準的に DHM を利用している (年間 20 人以上に利用している) 7 施設にかぎってみると壊死性腸炎の診療があったのは 2 施設であり、うち 1 施設では在胎 22 週台で DHM

は利用せず母親の母乳だけであったことがのちの聞き取り調査からわかった。またもう一つの施設でも 2 例が壊死性腸炎に罹患したが、ひとは DHM を利用する前の時期で人工乳を与えていた児、もうひとは DHM を利用していた状態で動脈管の再開通が起こり NEC を発症した児であった。つまりこの 7 施設で NEC 症例は 1 例のみであり、計 292 人の極低出生体重児のうちの 1 例 (0.34%) であった。

2) 母乳成分分析研究：

海外の母乳バンクで扱うドナーの内訳をみると、約 8 割が正期産ドナー由来である (3, 10)。一方、日本の母乳バンクにおいては、今回の調査期間に提供された母乳量は早産 DHM のほうが正期産 DHM よりも 2 倍以上多く、日本の母乳バンクでは海外に比べて早産 DHM を多く提供している。結果として、海外の母乳バンクで提供している DHM の母乳中たんぱく質量と熱量と比較しても、日本の母乳バンクから提供する DHM は比較的高いたんぱく質量と熱量を有していると考えられる (表 2)。

今回検討した結果では単独 DHM であっても、全 DHM において、たんぱく質量は 1g/dL 以上であった。母乳中たんぱく質量を正期産女性と早産女性とで検討したメタ解析では、日齢 4 以降の母乳を比較するとその差は 0.2g/dL と報告されており (8)、我々のデータとも一致する。産後早期は、早産ドナー由来母乳のほうが正期産母乳よりもたんぱく質量は高いが、産後 3 か月を過ぎると徐々にその差は減少することが報告されており、今回の結果もそれを示唆するものであった。ただし、正期産の女性がドナー登録するのは産後 1 か月以降となるため、正期産 DHM はすべて産後 2 か月以降のものであり、このことが早産 DHM のたんぱく質量が高値であるという結果に至った可能性も否定できない。熱量は脂肪含量によって大きく変化するが、早産 DHM の

ほうが正期産 DHM よりも有意に高く、これも先行研究と同様の結果であった (8)。搾乳時期とたんばく質量については産後 8 か月まで低下するがその後には上昇するという報告もみられる (9)。今後、産後半年以上を経過したドナーからの母乳も検討していく。Limitation として今回の検討は比較的小数でのパイロットスタディであり、早産 DHM と正期産 DHM の差については確定的とは言えず、今後、例数を増やして検討を重ねる必要がある。

今回の検討からは、単独ドナーであっても、極端にたんばく質量が少ないドナー母乳はないことが分かった。長期間にわたって DHM を使用する場合でも、母乳分析を適切に行うことで、単独・複数 DHM にこだわらずに提供可能と考えられる。

3) DHM を利用した家族からの聞き取り調査により、父親・母親ともに妊娠中からバンクと DHM について知識を得られるよう産科分娩施設とも協力する必要がある。突然、早産となった母親にとっては不安・戸惑いも強いなかでの情報提供となる。超早産児に対する母乳の重要性・早期に経腸栄養を開始する意義などをわかりやすく説明することに加え、母親が搾乳する際のエモーショナルサポートが重要となる。

<参考文献>

1. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(4):535-542
2. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Policy Statement; Donor Human Milk for the high-risk infants: preparation, safety, and usage options in the United States. *Pediatrics* 2017;139:e20163440
3. 日本小児医療保険協議会栄養委員会 早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言 *日児誌* 2019;123:1108-1111
4. Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol* 2013;33(11):851-7
5. Oikawa K, Nakano Y, Miyazawa T, et al. Experience using donor human milk: A single-center cohort study in Japan. *Pediatr Int* 2021;64(1):e15071
6. [周産期母子医療センターネットワーク共通データベース解析報告 \(umin.ac.jp\)](http://www.umin.ac.jp/weekend/)
7. Parker MG, Hurnham LA, Kerr S, et al. Prevalence and predictors of donor milk programs among U.S. advanced neonatal care facilities. *J Perinatol* 2020;40:672-680
8. 平成 27 年度 乳幼児栄養調査の概要 Microsoft Word - 00_1. 調査の概要 0819 (mhlw.go.jp)
9. Carroll K and Herrmann KR. The cost of using donor human milk in the NICU to achieve exclusively human milk feeding through 32 weeks postmenstrual age. *Breastfeed Med* 2013;8(3):286-290
10. Oikawa K, Sakurai M, Murakawa T, et al. Survey of a nutrition management method for very low birthweight infants: Status before wide use of breast milk banks in

Japan. *Pediatr Int* 2020;62:180-188

11. Jasani B and Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol* 2017;37:827-833
12. Klotz D, Jansen S, Glanzmann R, et al. Donor human milk programs in German, Australian and Swiss neonatal units - findings from an international survey. *BMC Pediatrics* 2020;20:235

付録1：アンケート調査用紙

貴施設の

① NICU 病床数 (_____ 床)

② GCU 病床数 (_____ 床)

をご記入ください

1. 2021年のNICU入院数を教えてください。
(_____)名
2. 2021年に入院した極低出生体重児(1000～1499g)と超低出生体重児の人数を記入ください。
極低出生体重児：(_____)名
超低出生体重児：(_____)名
3. 2021年に消化管疾患の術後の児の診療を行いましたか
 はい いいえ
4. 2021年、壊死性腸炎(NEC)の児の診療を行いましたか
 はい いいえ
5. 2021年にドナーミルク(DHM)を使った人数を教えてください： _____ 名
6. DHMを使う際の同意は
 文書による同意 口頭による同意
 それ以外
7. 同意をとる人は 決められた DHM 担当医
 主治医 看護師
 それ以外 (_____)
8. DHMの使用を家族から拒否される割合は
 なし
 <5% 5-10% 10%以上
9. DHMの支払いは
 病院 小児科(新生児科)
 患者家族に請求 その他(_____)
10. DHMを利用する基準(あてはまるものはすべてチェックしてください)

母親が十分に母乳を産生できない

児の在胎週数： <28 週 28～32 週未満

33～36 週未満

児の出生体重： <1500g <2000g

<2500g

medical NEC の禁乳後

消化管の外科手術後

心疾患の外科手術後

重症仮死で低体温療法後

ミルクアレルギー

家族の希望

その他

(_____)

11. 母親の母乳が利用できない場合、DHMから人工乳に移行する基準

修正32週に到達したとき

修正34週に到達したとき

体重1500gに到達したとき

その他

(_____)

12. 以下の項目に 1. そう思う、2. どちらかというと思う、3. どちらかというと思わない、4. そう思わない、でお答えください

1) 超早産児に対してDHMは健康上の利点がある (_____)

2) 後期早産児に対してDHMは健康上の利点がある (_____)

3) 正期産児に対してDHMは健康上の利点がある (_____)

4) DHMは強化をすれば早産児の成長に適切である (_____)

5) DHMの値段(年会費)は適切である (_____)

6) オーダーしてからDHM受け取りまでの時間は適切である (_____)

7) 母乳バンクから提供しているDHMは安全であ

る ()

8) 患児の家族は DHM に受容的である ()

9) 看護師は DHM に受容的である ()

10) 新生児科医師は DHM に受容的である ()

13. 経腸栄養の開始は施設で

標準化している 主治医の裁量による

超低出生体重児 (AGA のみ) において :

14. 理想的には経腸栄養は生後何時間以内に開始すべきと思いますか () 時間

15. 実際には経腸栄養は生後どのくらいから開始していますか

(母親の母乳の場合、開始したと判断する時期は、①3時間ごとに届く、②投与を指示する量が届く(例:1mL×8回なら1mL以上が届く)、とします)

12時間以内 12~24時間 24~48時間

48~72時間 その他

16. 経腸栄養の開始は何を用いていますか :

母親の母乳 DHM もらい乳(パストゥールなし) 人工乳 経管栄養剤(複数選択可)

母親の母乳または DHM 以外をチェックされた施設の先生へ:その理由を教えてください。

超低出生体重児 (SGA のみ) において :

17. 理想的には経腸栄養は生後何時間以内に開始すべきと思いますか () 時間

18. 実際には経腸栄養は生後どのくらいから開始していますか

(母親の母乳の場合、開始したと判断する時期は、①3時間ごとに届く、②投与を指示する量が届く(例:1mL×8回なら1mL以上が届く)、とします)

12時間以内 12~24時間 24~48時間

48~72時間 その他

19. 経腸栄養の開始は何を用いていますか :

母親の母乳 DHM もらい乳(パストゥールなし) 人工乳 経管栄養剤(複数選択可)

極低出生体重児 (1000g~ : AGA のみ) において :

20. 理想的には経腸栄養は生後何時間以内に開始すべきと思いますか () 時間

21. 実際には経腸栄養は生後どのくらいから開始していますか

(母親の母乳の場合、開始したと判断する時期は、①3時間ごとに届く、②投与を指示する量が届く(例:1mL×8回なら1mL以上が届く)、とします)

12時間以内 12~24時間 24~48時間

48~72時間 その他

22. 経腸栄養の開始は何を用いていますか :

母親の母乳 DHM 人工乳(複数選択可)
母親の母乳または DHM 以外をチェックされた施設の先生へ:その理由を教えてください。

極低出生体重児 (1000g~ : SGA のみ) において :

23. 理想的には経腸栄養は生後何時間以内に開始すべきと思いますか () 時間

24. 実際には経腸栄養は生後どのくらいから開始していますか

(母親の母乳の場合、開始したと判断する時期は、①3時間ごとに届く、②投与を指示する量が届く(例:1mL×8回なら1mL以上が届く)、とします)

12時間以内 12~24時間 24~48時間

48~72時間 その他

25. 経腸栄養の開始は何を用いていますか :

母親の母乳 DHM 人工乳(複数選択可)
