

分担研究報告書

母乳バンクのデータベースから見えてきた 日本におけるドナーミルクの使用状況と効果

研究分担者 和田 友香

（所属）国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター新生児科

研究要旨

本研究により2018年から母乳バンクのデータベース登録が始まった。2017年に母乳バンクが設立されてからの数年分のデータしかないが現時点で見えてきた日本におけるドナーミルクの使用状況と効果を検討した。検討①日本におけるドナーミルクの使用状況について：レシピエントの出生週数、出生体重、使用理由、使用開始のタイミング。検討②ドナーミルクの効果の検討：経腸栄養確立(100mL/kg/day)までの日数、経静脈栄養期間、壊死性腸炎、慢性肺疾患、未熟児網膜症。対象はドナーミルク使用群は出生体重が1500g未満の極低出生体重児で出生体重が±2SD内の児とし、ドナーミルク非使用群はNRN (Neonatal research network) に登録された、体重が±2SD内の2021年度に出生児とした。ただし経静脈栄養期間についてはNRNのデータベースになかったため、ドナーミルク使用開始時間で違いがあるかについて検討した。

日本におけるドナーミルク使用は超低出生体重児、極低出生体重児に多く（中央値で28週0日、966g）、60%の施設が24時間以内に、26%の施設が12時間以内に開始していた（中央値で24時間）。しかし施設間差が大きく各施設で試行錯誤していることが推測された。今後は本データベースからのエビデンスを参考に日本におけるドナーミルク使用に関するガイドラインの作成が必要と考えられた。ドナーミルクを早期に開始することで経腸栄養確立までの日数、経静脈栄養期間（10日以内の比較）の短縮することが明らかとなった。ドナーミルク使用により壊死性腸炎は減少傾向であった。今後、登録数が増えれば優位に減少する可能性が示唆された。慢性肺疾患・未熟児網膜症に関しては施設間の差が大きく評価が難しく原因究明が今後の課題である。

A. 研究目的

本研究により2018年から母乳バンクのデータベース登録が始まった。世界的にも母乳バンクのデータベースは珍しく貴重なデータベースと言える。2017年に母乳バンクが設立されてからの数年分のデータしかないが現時点で見えてきた日本におけるドナーミルクの使用状況と効果を検討した。

B. 研究方法

母乳バンクのデータベースは基本的な児の情報（（出生週数、体重、性別、アプガースコア等））と母体の情報（母体年齢、母体合併症、母体ステロイド投与等）、ドナーミルク使用理

由、開始のタイミングと中止のタイミング、壊死性腸炎（NEC: Necrotizing enterocolitis）、未熟児網膜症（ROP: Retinopathy of prematurity）、慢性肺疾患（CLD: Chronic Lung Disease）、脳室内出血（IVH: intraventricular hemorrhage）などの合併症についての項目がある。

① 検討1

日本におけるドナーミルクの使用状況

- ・レシピエントの出生週数
- ・レシピエントの出生体重
- ・使用理由
- ・使用開始のタイミング

② 検討2

ドナーミルクの効果の検討

- ・経腸栄養確立(100mL/kg/day)までの日数
- ・経静脈栄養期間
- ・壊死性腸炎
- ・慢性肺疾患
- ・未熟児網膜症

ドナーミルク使用群は出生体重が 1500g 未満の極低出生体重児で、出生体重が± 2 SD 内の児とした。ただしドナーミルク開始前に人工乳投与があった児、ドナーミルク使用の理由に心疾患や消化器疾患がある児を除外した。ドナーミルク非使用群は、NRN*に登録された、体重が± 2 SD 内の 2021 年度に出生児とした。ただしドナーミルク使用のある児、先天異常のある児を除外した。ドナーミルク使用群は最適な投与開始時間を検討するために 12 時間以内 12-24 時間、24-48 時間、48-72 時間にドナーミルクを開始した時間で分けて検討した。

経腸栄養確立までの日数、壊死性腸炎の有無、慢性肺疾患の有無、未熟児網膜症は NRN からのドナーミルク非使用群と比較したが、経静脈栄養期間については NRN のデータベースになかったため、ドナーミルク使用開始時間で違いがあるかについて検討することにした。72 時間以内と 10 日以内の範囲で検討した。

*NRN：日本で出生した 1500g 以下あるいは 32 週未満で生まれた児のデータベース。週数、体重、性別、アプガースコアなどの基本的な情報と合併症や神経学的予後などが登録されている。

B. 研究結果

①検討1：日本におけるドナーミルクの使用状況

<登録数>

データベース登録は 2018 年 2 月出生の児から行われていた。図 1 の通り年々増えており 2023 年 1 月末での登録者数は 863 例であった。

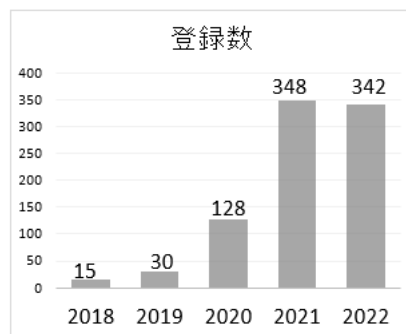
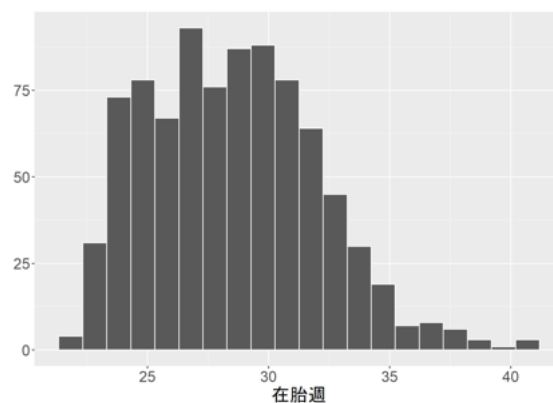


図 1

<レシピエントの出生週数、出生体重>

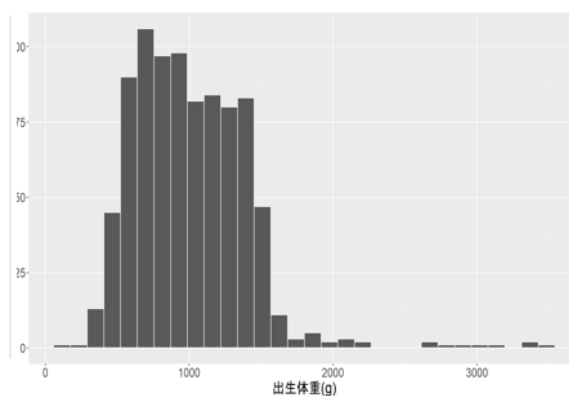
出生週数は中央値で 28 週 3 日(最小値 22 週、最大値 40 週、欠損値 2 例)であった(図 2)。

図 2



出生週数は中央値で 966g (最小値 275g、最大値 3468g、欠損値 1 例)であった(図 3)。

図 3



<使用理由>

多いものから「超低出生体重児のため(459 例)」「極低出生体重児のため(323 例)」が挙げられていた。他には消化器疾患や乳児消化管アレルギー、心疾患なども挙げられていた。

<使用開始のタイミング>

中央値で 24 時間(最小値 10 時間、最大値 200 日以上)であった。60%の施設が 24 時間以内に、26%の施設が 12 時間以内に開始していた。しかし 40 時間を超えてから使用していた。

る例も散見された（図 4：72 時間以内のみを表示）。ドナーミルクを多く使用している施設の上位 20 施設を施設毎に検討したところ多く使用している施設は生後 24 時間以内の開始が多かった。しかし 100 時間以上経過してから開始する施設もあり、施設間差が大きいことが明らかとなった（図 5）。

図 4

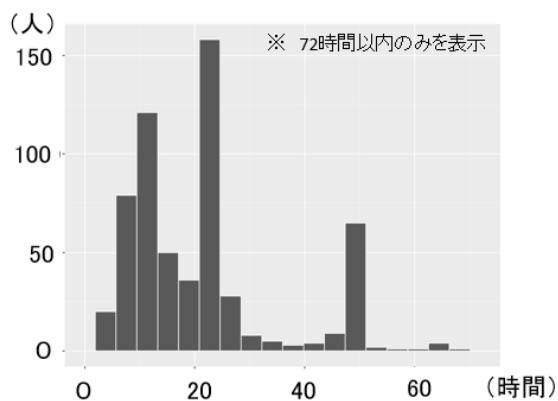
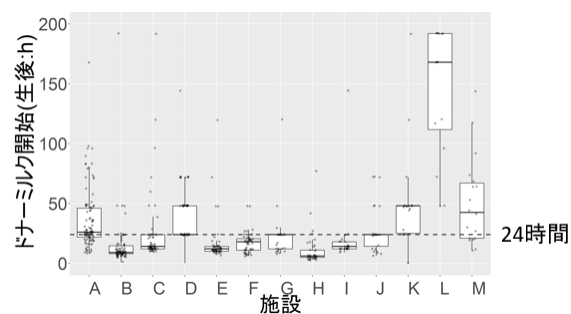


図 5



③ 検討 2：ドナーミルクの効果の検討

ドナーミルク使用群 428 例、非使用群は 1312 例であった。体重は NRN と 12 h 以上-24 h 以内群との間のみ有意差あり（74.6 g 95%信頼区間 8.7 g - 140.5 g p=0.02）、週数は NRN と 12 h 以上-24 h 以内群との間のみ有意差あり（1 日 95%信頼区間 (0-2)）と統計学的には差が出たものの臨床的に意味のある差ではないため本検討では調整因子としての解析は不要とした。

<経腸栄養確立(100mL/kg/day)までの日数>

ドナーミルク使用群 428 例中 37 例で未記入、ドナーミルク非使用群 1312 例中 344 例で未記入があった。12h 以内に開始した群は、48 h 以上-72h 以内、非使用群と比較して有意に経腸栄養確立までの日数が短かった（Wilcoxon rank sum test, p-value adjustment method:Holm P=0.007, 0.006）。また 12 h 以上-24 h 以内に開始した群も同様に 48 h 以上

-72h 以内、非使用群と比較して有意に経腸栄養確立までの日数が短かった (P=0.014, 0.01)。

	ドナーミルク使用群				非使用群 (NRN)
	12 h 以内	12 h 以上-24 h 以内	24 h 以上-48 h 以内	48 h 以上-72 h 以内	
n	141	181	76	30	1312
NA	13	8	10	6	344
Median(days)	9	9	10.5	12	11

<経静脈栄養期間>

NRN のデータにはない項目であるためドナーミルクを使用した児の中で、使用開始のタイミング別で比較した。生後 72 時間以内での比較ではドナーミルク使用開始のタイミングによる差は認められなかった。しかし 10 日以内での比較では 12 時間以内、12-24 時間以内、24-48 時間以内はそれぞれ 72 時間以上の群と比較して有意に経静脈栄養期間の中央値が短かった (Wilcoxon rank sum test, p-value adjustment method:Holm p-values, <0.01, <0.01, <0.01)。

	ドナーミルク使用群					ドナーミルク非使用群 (NRN)
	12 h 以内	12 h 以上-24 h 以内	24 h 以上-48 h 以内	48 h 以上-72 h 以内	72 h 以上-10日間以内	
n	141	181	76	30	43	966
NA	22	34	23	9	8	344
Median(days)	10	10	10	12	15	11

<壊死性腸炎>

ドナーミルク使用例は疑い例まで入れて 363 例中 6 例、1.4%であった。非使用群は 966 例中 21 例、2.2%であった。有意差なし。

	ドナーミルク使用群				ドナーミルク非使用群
	12時間以内	12-24時間	24-48時間	48-72時間	
あり:ⅢA	0	1	0	0	-
あり:ⅢB	1	1	1	0	21
疑い	1	0	0	1	-
なし	112	166	58	21	945
未記入	27	13	17	8	346

- ドナーミルク使用群:疑い例まで入れて363例中6例(1.4%)
- ドナーミルク非使用群:966例中21例(2.2%)

<慢性肺疾患>

施設間差が大きく、例えば施設 A は 46%、施設 B は 93.9%、施設 H は 22.2%などであった。施設間差が大きく統計解析は不適切と考えられた。

施設	CLD (-)	CLD (+)	発症率	NA	合計
A	27	23	46.0	2	52
B	2	31	93.9	3	36
C	21	14	40.0	0	35
D	17	13	43.3	4	34
E	5	26	83.9	0	31
F	2	3	60.0	19	24
G	9	11	55.0	0	20
H	14	4	22.2	1	19
I	11	6	35.3	1	18
J	10	4	28.6	1	15
K	8	2	20.0	0	10

<未熟児網膜症>

施設間差が大きく、例えば施設 A は 4.3%、施設 C は 44.1%などであった。施設間差が大きく統計解析は不適切と考えられた。

施設	ROP(-)	ROP(+)	発症率	NA	合計
A	45	2	4.3	5	52
B	31	3	8.8	2	36
C	19	15	44.1	1	35
D	27	3	10.0	4	34
E	27	4	12.9	0	31
F	9	0	0.0	15	24
G	13	7	35.0	0	20
H	15	2	11.8	2	19
I	4	2	33.3	12	18
J	13	2	13.3	0	15
K	10	0	0.0	0	10

C. 考察

日本におけるドナーミルク使用は超低出生体重児、極低出生体重児に多く（中央値で 28 週 0 日、966g）、60%の施設が 24 時間以内に、26%の施設が 12 時間以内に開始していた（中央値で 24 時間）。しかし施設間差が大きく各施設で試行錯誤していることが推測された。今後は本データベースからのエビデンスを参考に日本におけるドナーミルク使用に関するガイドラインの作成が必要と考えられた。

ドナーミルクの効果については現時点では使用開始から十分な時間が経っておらず登録数が少ないが、経腸栄養確立までの日数短縮、経静脈栄養期間の短縮が認められた。これは過去の海外からの報告と同様であった。壊死性腸炎については現時点での登録数が少ないため統計的有意とならなかったが非使用群と比べて発症率が低い可能性が示唆された。壊死性腸炎については低出生体重児や極低出生体重児において明らかに発症のリスクを下げるという報告が出ており今後登録数が増えることで統計的に優位となる可能性が十分あると考えられた。

慢性肺疾患と未熟児網膜症については発症率の施設間差が大きく検討できなかった。海外からの報告では慢性肺疾患はリスクを下げるという報告と下げないという報告があるがメタアナリシスではリスクを下げるという結果になっている。また未熟児網膜症は人工栄養を併用していない、母乳のみの栄養であった場合には重症の未熟児網膜症のリスクを下げるという報告になっている。日本におけるこれらのエビデンス構築にはまず施設間差の原因について検討が必要である。

(参考文献)

- 1) Li Y. et al. Efficacy of donated milk in early nutrition of preterm infants: A meta-analysis. *Nutrients*, 2022
- 2) Boyd CA. et al. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007
- 3) Miller J. et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients*, 2018

E. 結論

日本におけるドナーミルク使用は施設間で差が大きく今後はガイドライン等が必要と考えられた。

ドナーミルクを早期に開始することで経腸栄養確立までの日数、経静脈栄養期間（10 日以内の比較）の短縮することが明らかとなった。ドナーミルク使用により壊死性腸炎は減少傾向であった。今後、登録数が増えれば優位に減少する可能性が示唆された。慢性肺疾患・未熟児網膜症に関しては施設間の差が大きく評価が難しく原因究明が今後の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada YS, Tani Y, Shindo J, Miyata M, Sakurai M, Nishimaki S, Mizuno K. Survey of Enteral Feeding of Preterm Infants and the Human Milk Bank in Japan. *Pediatric International*. In press

- 2) 和田友香. コロナ禍の新生児と母親の生活. 保健の科学. 杏林書院. 64 (4): 226-231, 2022
- 3) 和田友香. Q27 授乳は1日何回、どのくらいの間隔が適切なのでしょうか? また、母乳と人工乳では授乳間隔や回数を変えるべきですか? 周産期医学 vol.52 増刊号. 392-393, 2022
- 4) 和田友香. Q28 母乳は冷蔵庫や冷凍庫でどのくらい保存できますか? また、保存方法によって母乳の成分は変化するのでしょうか? 周産期医学 vol.52 増刊号. 394-395, 2022
- 5) 和田友香. Q29 生後1か月です。夜中起こさないと6時間ぐらいい寝ています。起こして授乳したほうがよいのでしょうか? 周産期医学 vol.52 増刊号. 396, 2022
- 6) 和田友香. 5) 栄養状態の評価方法. 周産期医学 vol.52 増刊号. 558-560, 2022
- 7) 和田友香. 6) 母乳と人工乳哺育の比較. 周産期医学 vol.52 増刊号. 561-563, 2022
- 8) 和田友香、迫田真由美、甘利昭一郎、堀川美和子、新田知恵子、前田美加、松原資恵、窪田満、伊藤裕司、左合治彦. 乳児が入院した際の母乳育児に関する母親への実態調査. 日本小児科学会雑誌 126(12) 1633-1638, 2022

5) 和田友香: シンポジウム7 女性医師の活躍推進: 女性医師の研究活動成育医学会で女性医師の活躍 2022年11月、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

2. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 和田友香: 乳児の発達アセスメントと関わり. 東京都委託講習会. 2022年2月、オンライン
- 2) 和田友香: 母乳栄養に関する小児科医の役割. 第233回大阪小児科学会. 教育講演. 2022年4月2日
- 3) 和田友香: 第47回ハイリスク児フォローアップ研究会. アドボカシーと子ども・家族中心フォローアップ フォローアップのこれから. シンポジウム. 2022年9月10-11日、東京都
- 4) 和田友香、諫山哲哉、河野由美、伊藤裕司. 先天性外科疾患を合併した児のフォローアップ状況に関する調査. 第47回ハイリスク児フォローアップ研究会. 2022年9月10-11日、東京都