

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

令和4年度総括研究報告書

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（以下、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バンクが設立されている。日本における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に体制を整備するとともに、DHM利用に伴うエビデンスを構築することを目的として、本研究班が立ち上げられた。

バンクデータ：2022年度より日本財団母乳バンクが運用を開始し、低温殺菌処理能力は拡大した（日本橋バンクと合わせて年間4000ℓ以上）。それに伴って、バンクから全国77のNICUに1500ℓを配送し、813名の児がドナーミルクを利用した。

利用施設の拡大：本研究班が始まった2019年は10のNICU施設のみがバンクを利用していたが、2021年度は47施設がバンクを利用した。全体のNICU施設数からみると少ない状態であり、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、バンクを利用しにくい原因を明らかにした。結果として、年間契約費の捻出元の確保・バンクへのアクセス方法がわかりにくい・DHMを利用するために倫理審査が必要、があげられた。費用については、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を利用可能としたこと、アクセス方法をわかりやすくするため**DHM利用開始マニュアル**を作成したこともあり、バンクとの契約施設は77まで増加した。

日本の周産期施設にドナー登録をお願いする：DHM利用施設数が増加するとともにドナー登録施設の整備も重要となった。令和4年度末には29施設まで増加している（本研究班が始まる前の令和元年末は5施設）。日本母乳の会にもお願いして、BFHでもある施設にドナー登録をお願いしている。DHM提供量は毎年増加しており、安定してDHMを提供するためにはドナー確保が重要となる。ドナー登録施設を増やす目的で**ドナー登録マニュアル**を作成した。

NICU入院中の医学的効果の検証：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）の減少、経腸栄養の早期確立、静脈栄養期間の短縮、などのエビデンスの構築を目的としてレジストリを導入した。令和4年度は、Neonatal Research Networkとのデータ紐づけを可能とするなど、NICU医師の負担を減らせるよう工夫する一方、データ登録が一定期間ない場合はリマインドが担当者に配信されるようにした。この結果、令和3年度の登録はほぼ全員なされている。令和4年度末、レジストリ登録症例958例のうちドナーミルクを用いて生後24時間以内から経腸栄養を開始した超低出生体重児135例を対象として、日本小児科学会による2015年出生ハイリスク新生児調査2782例と比較した。経腸栄養確立に関してはNeonatal Research Network（NRN）の登録症例と比較した。経腸栄養の確立は中央値で2日程度、有意に早くなった。壊死性腸炎罹患率については3.5%から2.2%に減少していた。慢性肺疾患罹患率は両群とも同等の値をしめた。治療を要する未熟児網膜症については早期から経腸栄養を開始することで減少した。超低出生体重児の経腸栄養開始を早めることで児の状態悪化につながることはなく、経腸栄養の確立は早まり、治療を要する未熟児網膜症が減少する可能性が示された。

海外調査：ブラジルの母乳バンクでは母乳成分測定が行うことができないこと、米国ノースカロライナ州の母乳バンクでは正期産児でも低血糖の対応としてDHMを使うため、処理量が増えているという問題を共有できた（第21回国際母乳哺育学会（ISRHML）Panama City 2022年10月24-28日）。

基礎研究としては、ドナーバックグラウンドによる母乳成分の違いを検討した。正期産母乳にラクトフェリンや分泌型IgAといった生理活性物質が多いことがわかり、ドナー登録の際にも参考となる。

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 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	亀田総合病院 新生児科 部長
田 啓樹	2 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くだけでなく、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、DHM 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、バンクを利用する NICU 施設が増えてきた。2021 年は 360 人以上の児に、そして本研究班の最終年度である 2022 年度は 813 名の児が DHM を利用したことがわかった。これまでにバンクを利用したことがある施設は 77 施設となった。徐々にではあるが、DHM が早産・極低出生体重児における標準医療になりつつあると実感できるようになった。

●**利用施設の拡充**：DHM を必要とする児に DHM を安定供給できるシステム整備についての検討。

A) バンクへのアクセス改善（分担研究者：新藤潤）2020 年度に本研究で実施した DHM 利用施設へのアンケート調査結果から判明した DHM 普及における課題は主に 1. バンク及び DHM の周知、2. バンクの利用方法・施設の設定、3. DHM の取り扱い方法であり、これらを解決することが DHM の利用促進に結び付くと考えられた。2021 年度に「ドナーミルク利用開始マニュアル」を作成し全国の NICU 施設に送付した。今年度はマニュアル発行後の現場における使用感を反映させ

るとともに、2022 年に 2 施設目のバンクが設立したことを受けて、利便性向上を図るべく「母乳バンク利用開始マニュアル」としてマニュアルを改訂し、DHM のさらなる普及を図った。

- B) **日本の周産期施設にドナー登録施設拡充**（分担研究者：西巻滋・谷有貴）：DHM の使用が増加するにつれ、必要となる母乳の量も増加する。母乳バンク協会がインターネットや SNS など話題に取り上げられるにつれ、ドナー登録を希望される方が増加している。しかし、現時点でドナー登録が可能な施設があるのは全国 29 施設に限られているため、ドナー登録施設の増加は急務である。登録施設を増やすにあたり、同意書の取得や登録といったドナー登録時の業務に加えてドナーの来院と受診に際しての調整などの事務手続きの担当者なども必要である。各施設の規模や DHM の認識の違いにより、対応が様々になる可能性があるため、今回、ドナー登録マニュアル冊子を作成した。赤ちゃんにやさしい病院（BFH）からもドナー登録の申し出も得られている。
- C) 極低出生体重児に対して経腸栄養を生後早期に開始することに関する DHM の必要性：（分担研究者：西巻滋）：極低出生体重児に対して自母乳で生後早期から経腸栄養を開始できるかを検討するために、DHM を使わずに自母乳が届くまで待つ施設において、自母乳が届くまでの時間について検討した。
- D) 愛知県における DHM 利用調査（分担研究者：宮田昌史）：将来的に愛知県で必要となる DHM 量を推定した。それに際して、より正確な DHM 利用量を推定するために、DHM の利用を推進する働きかけを各施設に行った。その上で、地域単位での最大 DHM 使用量を把握すること、ならびに DHM 使用に際しての問題点の抽出することを目的とした。

●**NICU 入院中の医学的効果の検証**（エビデンスの構築）（分担研究者：櫻井基一郎、和田友香、田哲樹、水野克己）

近年、超早産児に対する積極的な栄養戦略が児

の予後を改善するという報告も見られるようになった。生後早期からの経腸栄養は腸管粘膜の成熟や消化吸収機能を高める作用があり、経腸栄養の早期確立、静脈栄養期間の短縮が期待される。結果としてカテーテル関連感染対策、そして医療費削減にもつながる。最近のメタ解析においても DHM を利用することは壊死性腸炎のリスクを低下させるだけでなく、経腸栄養の確立を早め、静脈栄養期間を短縮させる効果が報告されている (5)。

11 の RCT をまとめたシステマティックレビューでは DHM を利用して生後早期に経腸栄養を開始することで、経腸栄養の確立は早まり、静脈栄養期間の短縮につながっている (6)。

海外の報告では、慢性肺疾患の罹患率は、早期経腸栄養開始 21.5%、生後 48 時間以降開始 69.4% (7) と早期の経腸栄養開始の利点も報告されている。

本研究班では、DHM 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して運用しており、今年度はこの DB より、生後早期に経腸栄養を開始することで、壊死性腸炎、未熟児網膜症、慢性肺疾患、重症感染症の罹患リスク軽減につながるのか検討した。

●海外調査：コロナの関係もあり、海外のバンク視察はできなかったが、国際母乳哺育学会 (10 月 24-28 日 Panama City) に参加し、日本のバンクの運用状況を報告するとともに、海外の状況についても知見を得た。

●DHM にかかわる基礎研究 (水野克己)

提供する DHM の成分分析ならびに生理活性物質測定：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。また、分泌型 IgA やラクトフェリンは感染防止などの点からも重要である。今回、実際にバンクから提供している単独 DHM のたんぱく質量、分泌型 IgA、ラクトフェリンを検討した。

対象と方法

●DHM を必要とする児に DHM を安定供給できるシステム整備についての検討

A) バンクへのアクセス改善：昨年度、本研究班にて作成した「ドナーミルク利用開始マニュアル」の使用後の感想および運用上の不具合を調査した。2022 年に 2 施設目のバンクが設立されたことから、各バンクの利用方法を調査し可能な範囲で統一した。その上で、「ドナーミルク利用開始マニュアル」を改訂し「母乳バンク利用マニュアル」を作成した。各バンクのホームページ上で公開するとともに、希望する NICU 施設に送付し、DHM の利用促進を図った。

B) 日本の周産期施設にドナー登録施設拡充：ドナー登録施設となるに当たり問題になった点を挙げ、各ドナー登録施設で行われていた方法と比較・検討し、登録方法を標準化した、ドナー登録に関するマニュアル冊子を作成した。

C) 極低出生体重児に対して経腸栄養を生後早期に開始することに関する DHM の必要性

BFH である横浜市立大学附属病院 NICU に、2018 年 4 月から 2021 年 9 月に入院した極低出生体重児を対象に自母乳がいつ与えられたかを生後の経過を時間単位で検討した。

D) 愛知県における DHM 利用調査

本研究班が始まった令和 2 年度から「東海ネオフォーラム」全体として DHM 利用を推進した。令和 2 年度からの愛知県での DHM 利用施設数の推移と愛知県に提供された DHM の量を調査した。また、2022 年については、東海ネオフォーラム参加施設における全 VLBWI 児の入院数の調査を行い、さらに DHM を使用しなかった施設に対して 2022 年度に利用しなかった状況を調査するためのアンケートを行った。

●NICU 入院中の医学的効果の検証 (エビデンスの構築)

データベースは完成し症例登録の蓄積を行っている。2023 年 3 月末時点で登録施設数は 73 施設、症例登録数は 1031 件と順調に増加している。また、データベースを改良することで、新生児臨床研究ネットワークのデータを利用可能となり症例入力時の煩雑さを改良し、さらなる症例蓄積の効率を上げた。また、データベース入力の手引きを作成した。

A) 超低出生体重児を対象とした検討

本研究は出生体重 1000g 未満の超低出生体重児を対象として、生後 24 時間以内に経腸栄養を開始した児と生後 24 時間以降に経腸栄養を開始したと想定される児 (注) とを比較するケース・コントロール研究である。

注：2012 年新生児栄養フォーラム調査において、1500g 未満出生の児においても、理想的な経腸栄養開始を 24 時間以内としたのは 34% のみであり、実際の経腸栄養開始はさらに減少することが 2021 年度報告書にも記載されている (Oda A, Mizuno K. *Pediatr Int* 2022)。また、本研究班の分担研究 (西巻滋) でも示しているとおり、生後 24 時間以内に経腸栄養を開始できる超低出生体重児はほぼいないと推測している。また、生後 24 時間以内に人工乳にて超低出生体重児の経腸栄養を開始する施設は 2021 年度本研究班報告書からも否定的である。そのため、日本小児科学会新生児委員会調査で対象となった 2015 年出生の超低出生体重児は生後 24 時間以降に経腸栄養を開始したコントロール群に振り分けた。

適格基準：

DHM 利用者は、バンクレジストリに登録されている超低出生体重児 (出生体重 1000g 未満) のうち、生後 24 時間以内に DHM を用いて経腸栄養を開始した児 (先天性消化管疾患を除く) 135 名 (DHM 群) のデータを、日本小児科学会新

生児委員会による 2015 年出生ハイリスク新生児調査 (8) のデータ (JPS 群) 2782 名と比較検討した。

母集団：

DHM 群：2023 年 3 月までにバンクレジストリに登録された 958 例の中で、超低出生体重児、かつ、生後 24 時間以内に経腸栄養を開始した 135 名。このうち NICU 生存退院した 131 名を DHM 群とした。

JPS 群：日本小児科学会新生児委員会による 2015 年出生ハイリスク新生児調査 (8) のデータ 2782 名のうち NICU 生存退院した 2508 名 ケースとコントロールの選択における論拠：

DHM 群：DHM を用いて生後 24 時間以内に経腸栄養を開始することが、超低出生体重児の予後に与える影響を検討するため。

コントロール (JPS) 群：生後 24 時間以降に経腸栄養を開始した超低出生体重児がコントロールとなるため。

なお、変数として、今回の検討では、暴露、予測因子ならびに潜在的交絡因子、潜在的な効果修飾因子については検討していない (2022 年度出生ハイリスク新生児調査にてこれらの変数についても評価できるようにスタディデザインを構築する)。

データ源の測定方法：未熟児網膜症については、レーザー治療、ラニビズマブ投与、硝子体手術などの治療を要した症例をカウントした。これらの治療を行うか否かは担当眼科医師の判断による。慢性肺疾患については、修正 36 週時点で 21% を超える酸素吸入または陽圧補助が必要である場合をカウントした。ただし、後方視的に登録するため、酸素吸入または陽圧補助が肺疾患のためでない場合もカウントされている可能性がある。壊死性腸炎については Bell 分類ステージ 2 以上をカウントした。いずれも担当医の判断によるものである。

バイアスに対する措置として、経腸栄養の進み方に影響を及ぼす先天性の消化器疾患を有する児は検討に組み入れないこととした。

コントロール群その 2：経腸栄養 100ml/kg/日に到達した日齢については、Neonatal Research Network (NRN) に記載されている超低出生体重児 1093 名のデータを参照した (NRN 群)。

なお、今回の検討では両群間にどの程度の差があるのかを見極めて、研究サイズをきめるために行うプレリミナリーな検討であり、研究サイズについては登録症例全体とした。

除外基準：

今回の検討では、先天性心疾患、外科疾患を合併している児は除外した。一方、子宮内発育制限のある児 (small for gestational age:SGA) は解析に含めた。JPS 群と DHM 群の体重分布を Brown-Forsythe 検定にて比較した。

つぎに、治療を要した未熟児網膜症、修正 36 週

時点での慢性肺疾患、死亡退院、壊死性腸炎について、JPS 群と DHM 群で、経腸栄養が 100ml/kg/日に達した日齢については DHM 群と NRN 群で χ 二乗検定を用いて検討した。

B) 超低出生体重児を対象とした検討 (分担研究者：和田 報告書参照)。

対象は DHM 使用群は出生体重が 1500g 未満の超低出生体重児で出生体重が ± 2 SD 内の児とし、DHM 非使用群は NRN (Neonatal research network) に登録された、体重が ± 2 SD 内の 2021 年度に出生児とした (小児科学会新生児委員会でのハイリスク新生児調査では出生体重 1000g 未満の超低出生体重児のみのデータである)。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、DHM 使用開始時間で違いがあるかについて検討した。

●DHM にかかわる基礎研究

対象は 2021 年 9 月～2022 年 5 月にドナー 92 名から提供され、低温殺菌処理した DHM134 検体 (早産 DHM41 検体、正期産 DHM93 検体) である。方法：母乳成分は Miris 社製母乳分析器を用いて測定した。分泌型 IgA ならびにラクトフェリンは ELISA 法にて測定した。統計解析は Mann-Whitney U test ならびに Spearman's rank correlation coefficient を用いた。

C. 研究結果

●DHM を必要とする児に DHM を安定供給できるシステム整備についての検討

A) 「ドナーミルク利用開始マニュアル」を利用した施設からアクセスが改善された、倫理審査が容易になったなどの反応があり、効果があったことがわかった。

B) ドナー登録施設の拡充：ドナー登録の流れを図式化し、よくある質問を Q&A で取り上げるなど、ドナー登録を行う際に担当者が説明しやすい資料も付録として掲載した。(資料①：母乳バンクドナー登録マニュアル第 1 版)

C) 超低出生体重児に対して経腸栄養を生後早期に開始することに関する DHM の必要性
母乳が最初に届いた時間は 16 時間～96 時間、平均 42.6 時間だった。

出生体重別の比較では、～999g (6 例) では 25～78 時間、平均 53.3 時間であり、1000g～1499g (18 例) では 16～96 時間、平均 39.0 時間だった。両群に有意な差はなかった ($p=0.07$)。

D) 愛知県における DHM 利用調査結果

愛知県自体では年間 444 例の超低出生体重児のうち 170 例が約 4000 の DHM を使用した。愛知県では 2023 年 1 月時点で、48% の NICU 施設が DHM の利用経験があり、全国でも DHM の利用経験の多い県である。費用面や運用面について東海ネオフォーラムからサポートを受けることで施設

ごとの利用が進むことがわかった。一方、DHMの利用が進んでいない施設では、施設独自の体制づくりの困難さや必要性が少ないなどのため導入のプライオリティが低いといったことがわかった。

●NICU 入院中の医学的効果の検証（エビデンスの構築）

日本小児科学会新生児委員会 2015 年出生ハイリスク新生児調査との比較（担当：水野克己）

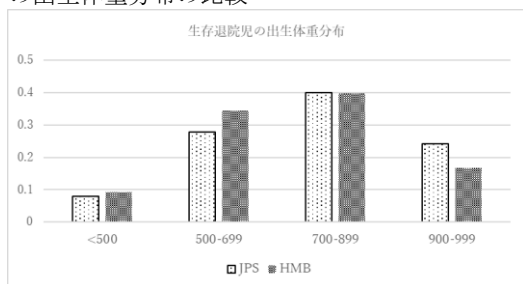
① 生存退院児の出生体重分布比較（図 1）

DHM 利用群（DHM 群）とハイリスク新生児調査での対象群（JPS 群）との間に出生体重の分布に差はなかった。

DHM 群：<499 g：15 名，500-699g:45 名，700-899g: 52 名，900-999g:22 名

JPS 群：<499 g：255 名，500-699g: 766 名，700-899g: 1044 名，900-999g:621 名

図 1：JPS 群と DHM 群における NICU 生存退院児の出生体重分布の比較



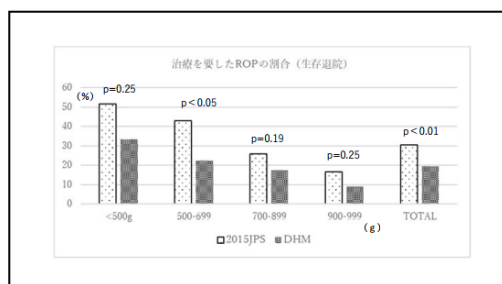
② NICU 生存退院した超低出生体重児のうち治療を要した未熟児網膜症の割合（図 2）

体重別では出生体重 500-699 g のみ $p < 0.05$ にて有意差をみとめた。超低出生体重児全体でも DHM 群のほうが有意に治療を要する未熟児網膜症は少なかった ($p < 0.01$)。

DHM 群：<499 g：1 名，500-699g:0 名，700-899g: 0 名，900-999g:2 名

JPS 群：<499 g：18 名，500-699g: 53 名，700-899g: 16 名，900-999g:9 名

図 2：JPS 群と DHM 群における治療を必要とした未熟児網膜症罹患率の比較



DHM 群：<499 g：4 名，500-699g:10 名，700-899g: 9 名，900-999g:2 名

JPS 群：<499 g：104 名，500-699g:300 名，700-899g: 258 名，900-999g:101 名

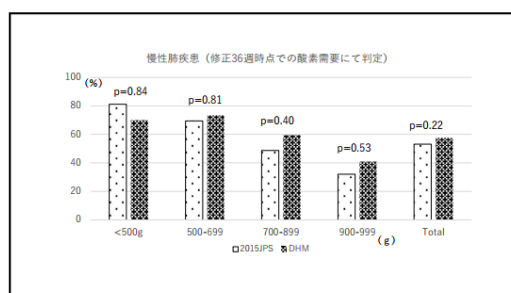
③ 慢性肺疾患の罹患率（図 3）

両群間に有意差は認められなかった。

DHM 群：<499 g：11 名，500-699g:33 名，700-899g:31 名，900-999g:9 名

JPS 群：<499 g：163 名，500-699g: 485 名，700-899g: 489 名，900-999g:194 名

図 3：JPS 群と DHM 群における慢性肺疾患罹患率の比較



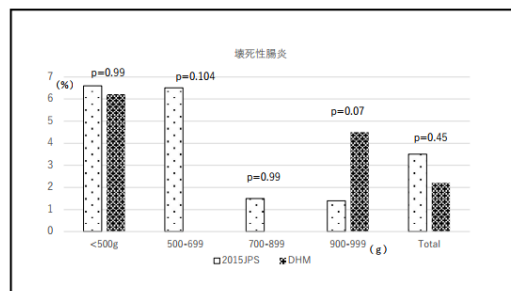
④ 壊死性腸炎（Bell 分類Ⅱ期以上）（図 4）

両群間に有意差は認められなかった。DHM 群で壊死性腸炎に罹患したのは 3 例であり、1 例は出生体重 500 g 未満の児で完全房室ブロック発症後に壊死性腸炎を発生し、900 g 代の 2 例は症候性動脈管開存症を発生したのちに壊死性腸炎に罹患した。罹患率で見ると DHM 群 2.2%、JPS 群 3.5%であった。

DHM 群：<499 g：1 名，500-699g:0 名，700-899g: 0 名，900-999g:2 名

JPS 群：<499 g：18 名，500-699g: 53 名，700-899g: 16 名，900-999g:9 名

図 4：JPS 群と DHM 群の壊死性腸炎罹患率の比較

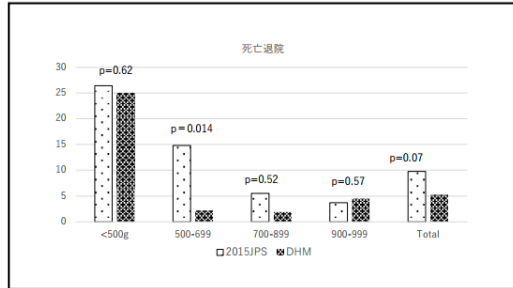


⑤ 死亡退院率（図 5）

NICU 死亡退院率について検討した結果では出生体重 500 - 699 g の群では DHM 群のほうが JPS 群にくらべて有意に死亡退院率が低かった。また、全体でみても有意差はなかったが、DHM 群で死亡退院率が低下する傾向は認められた ($p = 0.07$)。

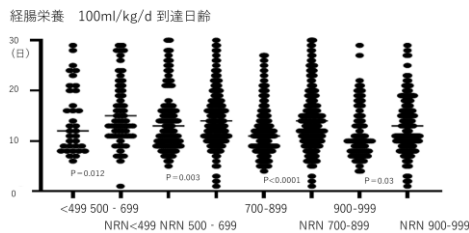
DHM 群 : <499 g : 1/15 名, 500-699g:0/45 名,
700-899g: 0/52 名, 900-999g:2/22 名
JPS 群 : <499 g : 18/255 名, 500-699g: 53/766
名, 700-899g: 16/1044 名, 900-999g:9/621 名

図 5 : JPS 群と DHM 群 死亡退院率の比較



⑥ 経腸栄養の確立

経腸栄養が 100ml/kg/日に到達した日齢については、日本小児科学会での 2015 年出生ハイリスク新生児調査項目に記載がないため、NRN2021 のデータを用いた。各体重群で全体的に、DHM 利用により中央値が 2 日ほど短縮された (<499 g : p=0.012, 500-699g: p=0.003, 700-899g: p<0.0001, 900-999g: p=0.03)。



B)NRN2021 データとの比較 (分担研究者: 和田友香 報告書参照)

経腸栄養を生後 12 時間以内に開始した群は、生後 48-72 時間、DHM 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)。また生後 12-24 時間に経腸栄養を開始した群も同様に 48-72 時間、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)。

静脈栄養期間については、NRN のデータにはない項目であるため DHM 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 DHM 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)。

壊死性腸炎罹患率は、DHM 使用例で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。有意差は認めなかった。

慢性肺疾患と未熟児網膜症においては、施設間差が大きく統計解析は不適切と考えられた。

●海外調査: ブラジルの母乳バンクでは経済的な面から、母乳成分測定が行うことができないことが問題となっていた。結果として、たんぱく質の少ない DHM が与えられていることが危惧される。米国ノースカロライナ州の母乳バンクでは正常産児でも低血糖の対応として DHM を使うため、処理量が増えているという問題を共有できた。

●DHM にかかわる基礎研究

母乳分析: 早産母乳のほうが正常産母乳よりもたんぱく質濃度が高かった。正常産母乳・早産母乳ともに、たんぱく質濃度は産後週数とともに減少した。分泌型 IgA 抗体濃度は正常産母乳のほうが、早産母乳よりも高かった。産後週数は分泌型 IgA 濃度に影響を与えなかった。ラクトフェリン濃度については両群間に有意差はなかった。産後週数を経過するにつれて、ラクトフェリン濃度は低下した。全産後経過を通してみると、妊娠週数とたんぱく質濃度の間には負の相関があった。一方、妊娠週数と分泌型 IgA 濃度の間には、負の相関が認められた。ラクトフェリン濃度については、産後 8 週以内の値だけを見ると妊娠週数との間に正の相関があった。

考察

●DHM を必要とする児に DHM を安定供給できるシステム整備についての検討

バンクへのアクセス改善: 今後、マニュアル作成・改訂後のバンク利用施設の増加を確認する。バンクのサステナビリティを考えると、病院施設との年間契約費がバンクのランニングコストをカバーできることが重要である。調整粉乳や母乳強化パウダーなどの「食品」に準じて入院時食事療養費を算定できるようになるとバンクの年間契約費用も賄える計算になり望ましいと考える。DHM が必要な児に適切に提供できるようにするためには施設の費用負担を解決することが引き続き今後の重要な課題である。今後、エビデンスの創設においては、ドナーの拡充も欠かせない。このためには、できるだけ多くの施設でドナー登録が可能となる必要があり、ドナー登録手続きの簡略化と質の均一化が求められる。より簡便にドナー登録施設となるためには、ドナー登録マニュアルの活用が一助となると考えられる。バンク、DHM と共に、ドナー登

録についての理解と啓蒙をさらに推進する必要があると思われる。

BFH施設のNICUにおいても生後48時間は自母乳が届かず結果的に絶食になっていることがわかり、経腸栄養の早期開始にはあらためてDHMの重要性が確認できた。愛知県における検討結果より、運営面からの情報提供が進むことでより多くのNICUがDHMを利用することがわかった。今後、DHMの利用の優位性を示すエビデンスの創設や、DHMを利用について盛り込んだ栄養管理のガイドラインなどがDHMの導入の推進力となると考えられた。

●NICU入院中の医学的効果の検証（エビデンスの構築）

海外において、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DHM使用はまだ始まったばかりである。DHM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DHMの年間使用量を把握することで、無駄のないDHMの供給量を決定できる可能性があり、バンクの運用上も有意義であると考えられる。また、データベースの運用開始に伴い、登録施設、症例とも順調に増加しているが、新生児臨床研究ネットワークのデータとの連携方法や、効率の良い入力方法、アウトカムの評価方法など改善すべき点が明確になってきた。完成したデータベースを活用していく中で、いくつかの改良すべき点は明確となってきた。今後も継続的に、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。完成したデータベースの症例蓄積を通して使用状況の把握を行うとともに、将来的には長期フォローアップのデータを蓄積し効果を検証していく予定である。

DHMを用いる理由としては、母乳が得られない場合の母乳に代わるセカンドチョイスとする場合と生後早期からの経腸栄養を標準化するために母乳が得られるようになるまでの“つなぎ”として利用する場合がある。近年、極低出生体重児に対する経腸栄養の標準化が児にもたらす利点が注目されるようになり、米国小児科学会（PAS meeting 2023）においてもEnteral Nutrition for Very Preterm InfantsというScholarship Symposiumも企画されている。そこで、今回は、DHMの主な対象となっている極低出生体重児を、1000g未満で出生した超低出生体重児と1500g未満まで含めた極低出生体重児を対象として経腸栄養の標準化がもたらすエビデンスを構築することを目的とした。

現時点で、本研究班が構築できたエビデンスを示す。

- 1) DHMを利用して生後24時間以内に経腸栄養を開始することで、経腸栄養100ml/kg/日に到達した日齢（中央値）は10~13日となり、コントロール群の12~15日に対して、

すべての体重群でDHM利用のほうが有意にはやく経腸栄養が確立していた。静脈栄養の中止は経腸栄養の確立と密接な関連があるため、DHMを利用することで静脈栄養期間の短縮につながる。11のRCTをまとめたシステマティックレビューではDHMを利用して生後早期に経腸栄養を開始することで、経腸栄養の確立は早まり、静脈栄養期間の短縮につながっている(6)。

- 2) 治療を要した未熟児網膜症は、DHM群19.4%(26/134)はコントロール群30.4%より有意に低くなった。単一施設からの後方視的な研究結果では、生後48時間以内に経腸栄養を開始した児（平均在胎週数26.9週 出生体重907g）はそれ以降に経腸栄養を開始した児（平均在胎週数28.7週 出生体重1242g）よりも未熟性は強かったにもかかわらず、有意に未熟児網膜症の罹患率は低下していた(7)。日本においても2施設から、DHMによる経腸栄養の標準化により治療を要する未熟児網膜症が減ったという報告もある(9,10)。
- 3) 壊死性腸炎（Bell分類Ⅱ期以上）については、DHM群2.2%(3/135) コントロール群3.5%ととも日本では発生率が低いいため統計学的な有意差はでなかったが、今後もデータベースの解析を続けていくことで、海外と同様に壊死性腸炎の発生を抑制することをエビデンスに加えられると考える(11)。シンガポールの報告では母乳またはDHMを利用して生後24時間以内から経腸栄養を開始し、生後5-7日以内に経腸栄養として120ml/kg/日以上とする標準化を行い、結果として壊死性腸炎の発生はなくなり、カテーテル関連感染症も有意に減少している。今回の検討で、出生体重500-699gの群ではDHM群のほうがJPS群にくらべて有意に死亡退院率が低かったが、これは出生体重500-899gで壊死性腸炎がなかったことが関係していると考えられる。
- 4) 慢性肺疾患の有無は、修正36週時点での酸素必要度または陽圧呼吸の必要性から判断したが、DHM群57.6%、コントロール群55.3%と有意差はなかった。海外の報告では、早期開始21.5%、生後48時間以降開始69.4%(7)と早期の経腸栄養開始の利点も報告されている。一般的には、早期経腸栄養ならびに静脈栄養は、慢性肺疾患患時の体重増加不良を改善することが報告されている(12)。水分制限に伴う栄養制限は、肺胞発達の遅れにつながり肺胞数が減少する。そして低栄養は易感染性にもつながり、慢性肺疾患を悪化させると考えられている。また、慢性肺疾患の予防戦略にも可能な限り、経腸栄養に母乳またはDHMを用いることと記載されている(17)。

今回、早期の経腸栄養開始が慢性肺疾患罹患率の低下につながらなかった理由としては、修正 36 週時点で必要がなかった呼吸補助を受けている児が少なくないと考えられた（漫然と NHFC を続ける、無呼吸発作への対応として酸素投与や呼吸補助を続けるなど）。慢性肺疾患の診断・評価については見直す必要がある。もちろん、慢性肺疾患に発展していくプロセスには感染や呼吸管理方法などさまざまな要因が関係しているため、栄養状況の改善だけでは効果がないのかもしれない。

- 5) 日本における DHM 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、経腸栄養開始時期においても、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 DHM 使用に関するガイドラインの作成が必要と考えられた。

●海外調査：コロナの関係もあり、実際にバンク視察ができなかった。来年度以降にバンク視察を検討したい。

結語

DHM 利用推進のため導入の支援を行うことで、特に極低出生体重児を多く扱う施設については DHM 利用推進が進みやすいことが分かったが、特に規模が小さい施設については施設ごとの DHM 利用開始についての意味づけを科学的な側面から支援する必要があると考えられた。また、地域単位でバンクを設立する場合の規模がある程度予測できたため、それらのデータをもとに現実的にどういった体制でバンクを設立できるか、行政や地域企業を巻き込んだ形での議論の活発化が必要と考えられ一般への啓蒙活動がより重要であるということが考えられた。災害対応型の DHM 補完・配送に特化したバンクにはそういった啓もう活動につながる側面もあると思われる。

DHM は低温殺菌処理をしているため、新鮮母乳に比べると分泌型 IgA やラクトフェリンなど免疫物質は減少するもののヒトミルクオリゴ糖は質量ともに新鮮母乳と変わらずに存在しているなど、人工乳よりは利点が大きいと考えられている。未熟性の強い児に対しては、たんぱく質、分泌型 IgA、ラクトフェリンなど児の成長に重要な物質を多い母乳を提供するシステムを整備したい。また、免疫物質を多く含む母乳を集められるように今回の検討をもとにドナー登録を進めたい。DHM を用いて経腸栄養が標準化に向かっている世界的な流れにおいて、今回の検討結果から、わが国においても DHM を用いた超早期授乳が極低出生体重児に悪影響がないこ

と、さらには治療を要する未熟児網膜症、壊死性腸炎罹患、死亡退院例を減らせる可能性は示すことができた。DHM 利用者は増えており、引き続きデータベース登録症例の解析を進めていくことでエビデンスの構築につなげる。最終的に、超早産児に対して、生後早期からの母乳を用いた経腸栄養を行うことが標準医療となることが求められる。

いまだに母親の母乳が得られるのを待つ施設も散見されるが、今回の研究班の報告から、たとえ母乳育児を支援する体制が整っている BFH であっても、生後 48 時間の自母乳は得られていなかった。早期腸管栄養を目指すのであれば、この 48 時間は DHM でカバーしなければならないと考えられる。また、罹患率について有意差がなくても、医療費については軽減する可能性もあり、health economics の観点からの評価も必要と考える。

<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. Li Y, Chi C, Li C, et al. Efficacy of donated milk in early nutrition of preterm infants: A meta-analysis *Nutrients* 2022;14, 1724
7. Konnikova Y, Zaman MM, Makda M, et al. Late enteral feedings are associated with intestinal inflammation and adverse neonatal outcomes. *PLoS One* 2015;10(7):e0132924

8. Miyazawa T, Arahori H, Satoshi O et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in Japan, 2015 *Pediatr Int* in print
9. 山本和之 鈴木啓二 谷村知繁 他 ドナーミルク導入が極低出生体重児の初回経腸栄養の開始と短期予後に与える影響 *新生児成育医学会誌* 2022 : 34 (3) :427
10. 浅山真史 極低出生体重児に対するドナーミルク使用による 未熟児網膜症発症率低下に関する検討 *新生児成育医学会誌* 2022 : 34 (3) :428
11. Chandran S, Anand AJ, Rajadurai YS, et al. Evidence-based practices reduces necrotizing enterocolitis and improve nutrition outcomes in very-low-birth-weight infants. *J Parent Enter Nutr* 2021;45(7):1408-1416
12. Keller RL, Ballard RA : Bronchopulmonary dysplasia. In Gleason CA, Juul SE (eds) : *Avery's Diseases of the newborn*, 10th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp678- 694, 2018