

厚生労働科学研究費補助金
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）
2020年～2022年
総合研究報告書

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。

バンクの活動に関連する事項

- 1) バンク運用基準の改訂：海外バンクの取り組みをもとに改訂を行った。
- 2) 普及啓蒙活動：ドナー向け・レシピエント家族向けの冊子を作製し、バンクのこと、DHMのこと、ドナー登録のことなどの理解に役立ててもらった。
- 3) バンクデータ：バンクから配送したNICU数、DHM量、レシピエント数、ドナー数は、2020年：22施設、1180、203名、152名 2021年：47施設、7100、364名、254名 2022年：77施設、15000、813名、601名と毎年増加した。
- 4) バンク利用：NICUへの対応：2020年度本研究班において行ったアンケート調査結果（令和2年度報告書参照）から、バンクの必要性について2014年のアンケート調査と比較すると、必要性を認めた施設の割合は73%から91%に増加した。現在利用していないNICUも半数はバンクを利用したいと回答していた。障壁となっている項目は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、があげられていた。これを受けて、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、全国NICUに配布した。費用については、2022年に設立された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。倫理審査書類もバンクHPからダウンロードできるようにしたことで負担軽減に努めた。
- 5) バンク利用施設に対する実態調査：バンク利用施設における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<1500gという回答が多かった。
- 6) ドナー登録施設の整備：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施設まで増加した。依然として、登録施設のない県は多いため、2022年度研究班において**ドナー登録マニュアル**を作成した。これにより、より多くの施設でドナー登録が可能となるよう働きかける。
- 7) 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ねばならないと考えた。また、レシピエント家族向け冊子を作製した。

経腸栄養の標準化に向けて：2022年度に赤ちゃんにやさしい病院（Baby Friendly Hospital:BFH）を対象として、自母乳による経腸栄養を開始できる時期を検討した結果、超低出生体重児においては、平均生後53時間であった。極低出生体重児が自母乳による経腸栄養を開始できる時期として、望ましい時間帯については、バンク利用全施設が生後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バンクの利用が重要と考えられる。

エビデンスの構築：海外での報告と同様に我が国においても、経腸栄養の標準化が超早産児に利点があるのかエビデンスの構築が必須である。本研究班では合併症（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など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、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 を整備したこともあり、登録率は改善し、令和 3 年度の登録はほぼ全員なされている。得られた DB からエビデンスを構築することが今後重要となる。本研究班最終年度として、現時点での評価を行った：1) DHM 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結果と比較した。壊死性腸炎罹患率ならびに治療を要する未熟児網膜症については減少していた。慢性肺疾患罹患率は両群に差がなかった。2) 極低出生体重児、かつ出生体重が±2SD 内の児を対象に本 DB 登録症例と 2021 年出生の極低出生体重児 Neonatal Research Network (NRN) 登録データとを比較したところ、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。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。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。

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.) : 対象は、在胎期間 24 週 0 日以上、出生体重 750 g 以上～1250g、AGA 児である。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」とした。結果：介入前 43 例、介入後 45 例であり、平均在胎週数は介入前群で 26.5±1.6、介入後群で 26.6±1.4、平均出生体重は、介入前群で 900±207、介入後群で 891±160 であった。経腸栄養確立までの日数は、DHM 導入前後で比較して、DHM 導入前が 15.6±9.9 日、DHM 導入後が 12.2±9.7 日であり、DHM 導入後で有意に経腸栄養確立が早期となっていた (P=0.03)

基礎研究としては、新型コロナウイルス治療薬 レムデシビル投与中母体からの母乳の安全性、ドナーのバックグラウンドによる母乳成分の違い、そして DHM の凍結乾燥による長期保存について検討した：レムデシビルの母乳移行は少なく、授乳を差し控える必要性は低いと考えられた。早産母乳由来の DHM に比べて、正産母乳由来の DHM 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った。早産・極低出生体重児により望ましい DHM を提供していくためにも、基礎研究も併せて継続する必要がある。母乳を凍結乾燥させて b 粉末状にしたものを 3 か月、6 か月各種条件で保存したのちに成分変化および細菌培養を施行したが、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。

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 臨床教授

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 昭和大学医学部衛生学・公衆衛生学 助教

A. 研究目的

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いだけでなく、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。2022 年 4 月には日本財団母乳バンクも運用を開始したこともあり、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。2022 年度末には、バンクとの契約施設は 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。さらに DHM が普及するためには、短期予後、長期予後、そして医療費削減につながるかといったエビデンスの構築が欠かせない。児が必要とする母乳成分に合致した DHM を提供するためには母乳成分測定が欠かせず基礎研究を行った。また、今後、長期保存や災害対策に利用することも考慮して、DHM の凍結乾燥化についても検討した。

本研究班が行った内容

●バンク活動に関連する事項

A) バンク運用基準の改訂 (2020 年度) : 運用基準は 2014~2017 年 厚生労働科学研究費補助金・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV-1 母子感染予防に関する研究:HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」(研究代表者:板橋家頭夫)の分担研究「母乳バンクの安全な運用」にて作成された。その後、北米母乳バンク協会や欧州母乳バンク協会でもガイドラインの修正があり、それに基づいて改訂を行うこととした(資料1)。改訂以降は、最新版を用いてバンクを運用した。

B) バンクの普及啓蒙活動 (2020~2022 年度) : バンクポスター(資料2)、ドナー向け冊子(資料3)、レシピエント向け冊子(資料4)の作成を行った。また、レシピエント家族との座談会を通して得られた情報をもとにレシピエント家族向け冊子を作製した(資料5)。

C) バンクデータの推移 (2020~2022 年度) : 普及啓蒙活動に伴うバンクを利用する施設、DHM 配送量、レシピエント数の推移を調べた。

D) 最大 DHM 使用量に関する調査 (2022 年度) : この際、各施設に DHM の利用を推進する働きかけた上で地域単位(愛知県)で最大どのくらいの DHM が必要となるかを把握するようにした。

E) NICU へのアンケートとその結果を踏まえた対応 (2020~2021 年度) : 母乳バンクの利用施設は増えてきているが DHM の適応、中止基準、運用方法は各施設に任されている状態であり実態が不明である。また DHM を利用していない施設ではもらい乳、人工乳などが使用されているが

これらについても詳細が知られていない。2020 年度に本研究班で新生児医療連絡会加盟施設にアンケート調査を行った。

F) すでにバンクを利用している施設への実態調査 (2021 年度) : バンク利用施設における DHM の利用目的・利用状況・問題点、ならびに、超低出生体重児・極低出生体重児の経腸栄養の現状について調査した。

G) ドナー登録施設の整備 (2022 年度) : 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。ドナー登録施設を全国に確保するために、**ドナー登録マニュアル**を作成した。

H) レシピエント家族への配慮 (2021 年度) : 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。未熟な状態で児を出産したばかりの母親やその家族に母親以外の女性に由来する DHM を児に与える必要性を伝えるのは、医療者側にとっても負担となると考えられる。レシピエント家族との対談で明らかになったことを冊子にまとめて、どのような配慮が必要かを明らかにした。

●経腸栄養の標準化における DHM の必要性和エビデンスの創設

A) 極低出生体重児の経腸栄養の現状調査 (2021~2022 年度) : 経腸栄養の標準化における DHM が本当になくはならないのかを確認する必要がある。母乳育児に力をいれている赤ちゃんにやさしい病院 (Baby Friendly Hospital:BFH) において、実際に DHM の必要性を検討するために、自母乳が届くまでの時間について検討した。

エビデンスの構築 (2020~2022 年度) : 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散見される。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たかめる作用があり、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。我が国におけるエビデンスの構築が必須であり、本研究班ではレジストリ制度を設けた。当初、登録率に問題があったため、2022 年度に DB の改修をおこない、より効率的に登録できるようになった。この登録されたデータをもとに、超早期授乳が壊死性腸炎、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を超低出生体重児 (B) と極低出生体重児 (c) を対象として検討した。

D) 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た。

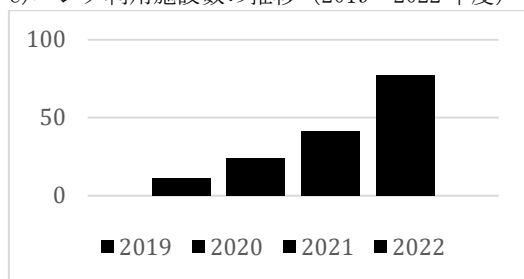
●DHM にかかわる基礎研究 (2020~2022 年度)

- A) 新型コロナウイルス治療薬 レムデシビル投与中母体からの母乳の安全性に関する検討。新型コロナウイルスは経母乳感染しないことが分かったが治療薬については情報がなかった。そのため国内で新型コロナウイルスの治療薬として承認されたレムデシビルの母乳中への移行、安全性について検討した。
- B) 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。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、ラクトフェリンを正期産母乳と早産母乳にわけて比較検討した。
- C) 凍結乾燥母乳に関する研究：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した。

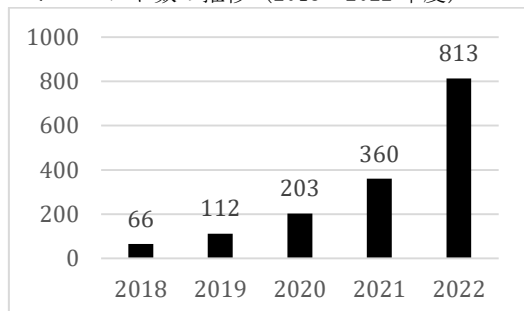
B. 研究方法

●バンク活動に関連する事項

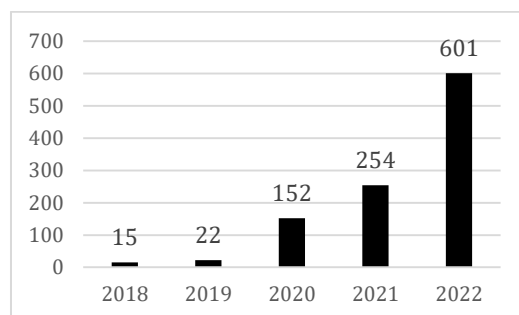
- A) 資料として掲載してある通りである (資料 1)
- B) 資料 2~5 として掲載してある通りである。
- C) バンク利用施設数の推移 (2019~2022 年度)



レシピエント数の推移 (2018~2022 年度)



ドナー数の推移



上記のようにバンク利用施設数、レシピエント数、ドナー数ともに増加している。

バンク・もらい乳・経腸栄養のあり方に関するアンケート調査：2020年12月~2021年02月に新生児医療連絡会に登録された全国のNICU251施設に対して「現在の日本における新生児の経腸栄養のあり方」に関する Web もしくはアンケート用紙による調査を行った。内容は全国の施設におけるドナーミルクの適応、中止基準、運用方法ともらい乳、人工乳などの経腸栄養について、ドナーミルクを使用しない理由、できない理由などである。

D) 最大 DHM 使用量に関する調査：

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それぞれについて DHM 利用対象となる全 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。

E) バンク利用施設に対するアンケート調査：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。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。

F) すでにバンクを利用している施設への実態調査：これまでに日本母乳バンク協会との契約のもとでドナーミルク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。ドナーミルクを利用する施設が増えている中で、現状でのドナーミルクの利用目的・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。

G) ドナー登録施設の整備：奈良県立医大にてドナー登録を導入するに当たり問題になった点を

挙げ、他の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うえで、ドナー登録に関するマニュアル冊子を作成した。

H) レシピエント家族への配慮：昭和大学江東豊洲病院と奈良医大附属病院 NICU に入院し、DHM を利用した児の母親へ無記名のアンケート調査を郵送し、回答を得た。

●経腸栄養の標準化における DHM の必要性とエビデンスの創設

A) BFH における極低出生体重児の経腸栄養の実情を調査した。対象は、2018 年 4 月から 2021 年 9 月までに横浜市立大学附属病院 NICU に入院した極低出生体重児 24 名（超低出生体重児 6 名）で、出生体重は 724~1474g、在胎週数は 27 週 3 日~37 週 0 日であった。母乳を用いて経腸栄養を開始できる生後時間を明らかにすることを目的とした。

DHM 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 DHM 使用施設の担当者が DHM を使用した児の情報を入力するシステムを構築した。2021 年度研究班の調査では、データ登録の煩雑さ、欠如が問題として挙げられたため、2022 年度は NRN データとの紐づけなど改善させた。そのうえで、実際に DHM がどのように利用されているか、また、A) 2015 年出生ハイリスク新生児調査（日本小児科学会）、B) 2021 年出生 NRN データと比較を行った。

B) 2015 年出生ハイリスク新生児調査との比較
DHM 利用者：日本母乳バンク協会のレジストリに登録されている超低出生体重児のうち、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（6）に登録された 2782 名（JPS 群）と比較検討した。ただし、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）。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。NICU 生存退院した DHM 群 131 名と JPS 群 2508 名の体重分布を Brown-Forsythe 検定にて比較した。

つぎに、これら生存退院した児を対象として、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 χ^2 乗検定を行った。経腸栄養が 100ml/kg/日に達した日齢については DHM 群と NRN 群で検討した。

C) 2021 年出生 NRN データとの比較（2022 年度）
対象は DHM 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、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 1000 g 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。

D) ADVANCE study

対象は、在胎期間 24 週 0 日以上、出生体重 750 g 以上~1250g、AGA 児の内、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とした。

除外基準：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、高酸素濃度（60%以上）を常時必要とする呼吸器疾患、昇圧剤（10 μ g/kg/分以上）を常時要する循環不全、染色体異常症、大奇形や内臓の構造異常のある児、SGA 児、出生時にすでに重症感染症（敗血症等）が発症している児、その他、担当医が不適切と判断した児

ドナーミルク導入前後で比較検討した。

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」とした。

主要評価項目は経腸栄養確立までの日数（100 ml/kg/day 到達日齢）とし、その他、副次評価項目（Secondary endpoint）として合併症等の評価を行った。

統計学的手法として Mann-Whitney-U 検定、二項データは Fisher 検定を用いた。

●DHM にかかわる基礎研究

A) 新型コロナウイルスに感染し、レムデシビル投与を受けた授乳中の母親から母乳と血液検体を採取した。レムデシビルは初日に 200mg、2 日目から 5 日目は 100mg が投与された。同意書取得後に血液を投与 3 日目と 5 日目の投薬直前と最終投与から 24 時間後、72 時間に採取した。母乳を投与 5 日目の投薬直前、投薬 1 時間後、3 時間後、6 時間後、24 時間後に採取した。レムデシビルは投与後に活性のある GS-441524 となるためこれも同時に測定した。測定には CAY30354; (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)、HY-103586 (MedChemExpress, Monmouth Junction, NJ, USA) を用いた。

B) 母乳成分分析研究：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。分泌型 IgA とラクトフェリンは ELISA 法を用いて測定した。

C)凍結乾燥研究：長期保存に関しては、真空凍結乾燥器（東京理化工機社製）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した。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した。

C. 研究結果

●バンク活動に関連する事項

D) 最大 DHM 使用量に関する調査：

2022 年の愛知県への母乳バンクからのドナーミルク送付量は 408,990ml、使用した児は 170 例だった。参考として、同年に愛知県の NICU に入院した極低出生体重児の数は 444 例だった。単純計算として、1 年間に愛知県で必要となるドナーミルクの量は約 1,068,000ml と推定された。愛知県でのドナーミルク利用経験施設の数は 2021 年 9 月：2 施設から 2023 年 1 月：10 施設と増えており、愛知県の 21 の NICU 施設のうち、ドナーミルクの利用経験がある施設は約 48% となった。ドナーミルクを使用していない施設は総合周産期母子医療センター7 施設中 2 施設、地域周産期母子医療センター14 施設中 9 施設で、地域周産期母子医療センターで使用していない施設が多かった。極低出生体重児が多い総合周産期母子医療センターでのドナーミルクを使用しなかった理由としては、「ドナーミルクを使用する体制の整備ができていない」、「自母乳が許容できる期間以内に母乳が得られておりドナーミルクなしでも管理できた」というものだった。一方、地域周産期母子医療センターでは「対象となる患児がいない」という理由が最も多く、次に倫理審査を含む「体制の整備ができていないため」というものが多かった。

E)NICU へのアンケートとその結果を踏まえた対応（2020～2021 年度）：新生児医療連絡会に登録された全国の NICU251 施設のうち 154 施設、61.4%より回答を得た(7)。

超低出生体重児の理想的な経腸栄養開始時期については生後 24 時間以内が 58%、生後 12 時間以内が 18%であったが、実際には生後 24 時間以内に行えている施設は 30%、生後 12 時間以内に行えている施設は 8%であった。超低出生体重児の栄養を開始する際の人工栄養は 24%の施設であると回答していた。

極低出生体重児の理想的な経腸栄養開始時期については生後 24 時間以内が 62%、生後 12 時間以内が 25%であったが、実際には生後 24 時間

以内に行えている施設は 46%、生後 12 時間以内に行えている施設は 16%であった。極低出生体重児の栄養を開始する際の人工栄養は 56%の施設であると回答していた。

超低出生体重児や極低出生体重児の経腸栄養を開始する際にはそれぞれ 35 施設 (26%)、82 施設 (58%) の施設で人工乳を使用すると回答していた。また、もらい乳を行っている施設は 25 施設であった。ここからは自母乳もしくはドナーミルクが容易に手に入らない状況がうかがえた。母乳バンクが必要である、もしくはどちらかといえば必要であると回答した施設の割合は 92%と高かった。しかし、実施にバンクを利用できている施設は 12%だけであり、バンクを利用していないが今後したいと回答した施設が 58%と多く、ニーズの高いことが明らかとなった。ニーズが高いにも関わらず利用ができていない原因としてはバンクとの契約にお金がかかること、施設の承認を得ること（倫理申請など）、母乳バンクとの年間契約を挙げている施設が多く、これらを改善する必要がある。

ドナーミルク利用開始マニュアル：上記アンケートを受けて作成された「ドナーミルク利用開始マニュアル第一版」の評価を行うとともに、新たなバンクへの対応についても記載することで「母乳バンク利用マニュアル」を作成した。バンクアクセス改善：昨年度作成した「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する。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する。1 および 2 の内容を盛り込み「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」を作成する。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 の利用促進を図る。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

この結果から判明した DHM 普及の課題は主に 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の使用感を反映させるとともに、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（資料 6. 分担研究者：新藤潤）。

「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（ドナーミルク利用開始マニュアル：分担研究者新藤潤 2021年度・2022年度報告書参照）。

ドナー登録施設の拡充：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。まず、ドナー登録にかかわる問題点を検討した。費用については、ドナー登録に伴う血液検査費用は母乳バンクが負担するシステムである。検査会社と日本母乳バンク協会が契約を結び、検査会社から母乳バンク協会に費用が直接請求される。来院日の調整はドナー登録を担当する部門の事務担当者（病棟クラークなど）が行うところもあるが、まちまちである。なお、研究としての倫理審査は必要ない。

この調査結果を踏まえて、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（ドナー登録施設マニュアル：分担研究者谷有貴 2022年度報告書参照）。

F)すでにバンクを利用している施設への実態調査(8)

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 1000～1499 g）は 567 名、超低出生体重児の人数は 525 名であった。

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について、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う”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う”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。

DHM を利用する対象としては、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。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）に到達したときに設定しているのが 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。

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。

母乳バンクから提供している DHM は安全である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。

G) ドナー登録施設の整備

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。

H) レシピエント家族 51 名から得られた回答を解析した。

分娩前にバンクを知っていた人は 8%で、92%の人は知らなかった。事前にバンクを知りたかったと回答した人は 96%に上り、知りたい時期については、妊娠前 (27%)、妊娠初期 (16%)、妊娠後期 (48%)、出産後 (7%)、その他 (2%) と妊娠週数が進むとともに高くなった。バンクについては、制度 (29%)・安全性 (24%)・使用する理由 (21%)・費用 (15%)・使用可能施設 (11%) の順に回答が多かった。情報提供の機会としては、妊婦健診 (27%)、母子手帳 (22%)、両親学級 (15%) など、妊娠中に日常生活で触れる機会の多いものからの情報提供の希望が高かった。

ドナーミルクの使用に関しては、自分の児へのドナーミルクの利用については 84%の人が利用したいと答える一方、14%の人はどちらかと言えば使用したくないと回答した。使用したくない理由として、他人の母乳を与えることへの抵抗感や自分自身の母乳でのみ育てたいと言う強い願望があった。

ドナーミルクを使用することで、母親自身の母乳育児への意識に変化があったかどうかという問いに関して、変化があったのは 55%、なかったのは 45%であった。気持ちの変化として、母乳育児への理解が深まったという回答が多かったが、なかには、自分が頑張っておけば使用しないで済んだ (後悔の気持ち) や自分の母乳が出るようになれば (自責の思い) などドナーミルクを使用せざるを得なかった自分に対して後悔の念を持ったとの回答や、自分の母乳のみで栄養できないのであれば人工乳でもよいのではないかと思ったという回答もあった。

自身の児にドナーミルクは必要だったかとの問いに 94%が必要だったと回答し、母乳バンクは必要かとの問いには、80%が必要と回答した。

母乳バンクに対しても早く知りたかった、もっと広まってほしいなど、様々な意見をいただいた (2020 年度報告書：分担研究者：谷有貴参照)。2021 年度にはレシピエント家族向けの冊子「ちいさく生まれた赤ちゃんのためのドナーミルクを知っていますか？」を発行した。

経腸栄養の標準化における DHM の必要性和エビデンスの創設

A) BFH における極低出生体重児の経腸栄養の実態調査 (9)：母乳が最初に届いた時間は生後 16～96 時間、平均 42.6 時間だった。超低出生体重児では 25 時～78 時間、平均 53.3 時間、1000g 以上の極低出生体重児では 16～96 時間、平均 39.0 時間だった。極低出生体重児では、生後 48 時間は結果的に絶食になった。母乳育児支援に積極的にかかわっている BFH においてすら自母乳に依存するならば、経腸栄養を標準化することは困難であることがわかった。

DB 利用について：2023 年 4 月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、DB 入力の手引きを作成した。バンクでのレジストリは世界にも珍しく、DB の構築に関しては、論文掲載された (10)。

DHM 利用に関するデータ：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)。DHM 使用群 428 例、非使用群は 1312 例であった。

B) 超低出生体重児を対象とした検討

令和 5 年 3 月 15 日時点で記載されているデータから生後 24 時間以内に DHM を利用して経腸栄養を開始した超低出生体重児は 135 名 (DHM 群) であった。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の登録は 2782 名であった (JPS 群)。

生存退院児の出生体重分布比較

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)

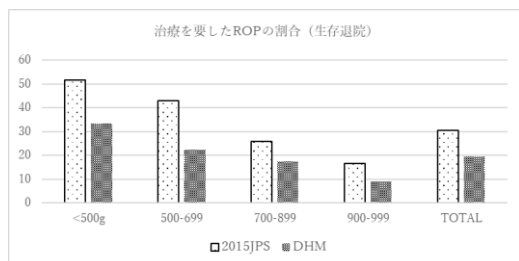
① 生存退院児の出生体重分布比較 (図)

NICU を生存退院した DHM 群 (131 名) と JPS 群 (2508 名) との間に出生体重の分布に差はなかった。

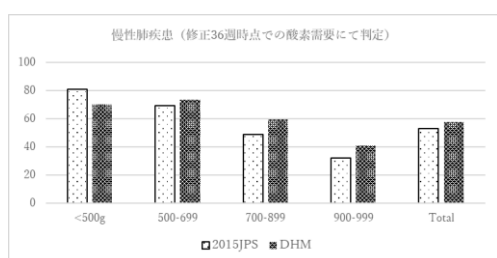
② NICU 生存退院した超低出生体重児のうち治療を要した未熟児網膜症の割合 (図)

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

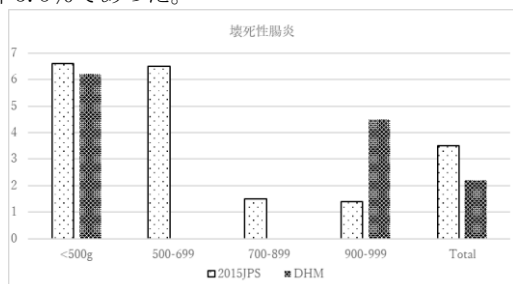
膜症は少なかった ($p < 0.01$)。



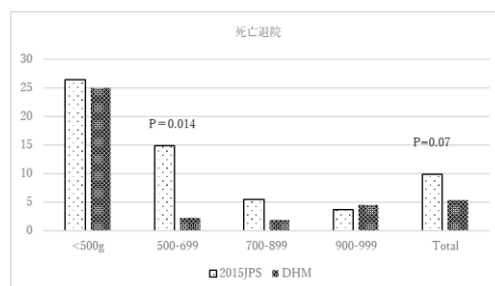
③ 慢性肺疾患の罹患率 (図)
両群間に有意差は認められなかった。



④ 壊死性腸炎 (Be11 分類Ⅱ期以上) (図)
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。



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 ($p=0.07$)。



⑥ 経腸栄養の確立 (図6)
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: $p=0.03$)。

C) 極低出生体重児を対象とした検討
バンク登録の極低出生体重児と 2021 年出生の NRN データとの比較 (分担研究者: 和田友香)

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腸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。

D) ADVANCE study
介入前 43 例、介入後 45 例を比較検討した。平均在胎週数は介入前群で $26.5 \pm 1.6SD$ 、介入後群で $26.6 \pm 1.4SD$ 、平均出生体重は、介入前群で $900 \pm 207SD$ 、介入後群で $891 \pm 160SD$ であっ

た。

経腸栄養確立までの日数は、DHM 導入前後で比較して、DHM 導入前が 15.6±9.9 日、DHM 導入後が 12.2±9.7 日であり、DHM 導入後で有意に経腸栄養確立が早期となっていた (P=0.03)。

消化管合併症 (壊死性腸炎 : P=1.0、消化管穿孔 : P=0.63、胎便栓症候群 : P=0.55、胆汁うっ滞 : P=0.73) は、導入前後で明らかな有意差は認めなかった。

NICU 入院日数は導入前が 143±92 日、導入後が 111±24 日であった。(P=0.10)

●DHM にかかわる基礎研究

A) 新型コロナウイルスに感染し、レムデシビルの投与を受けた授乳中の母親から母乳と血液検体を採取した。血中、母乳中レムデシベル濃度とレムデシベルの代謝物で活性を持つ GS-441524 濃度を測定した。レムデシベルの母乳/血漿比 (M/P:milk/plasma or serum ratio) は 0.089、相対的乳児投与量 (RID:relative infant dose) は 0.0070% であった。GS-441524 の M/P は 0.32、RID は 1.55% であった (11)。

B) DHM 分析 : 早産母乳のほうが正産母乳よりもたんぱく質濃度が高かった。正産母乳・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。sIgA 濃度は在胎週数との間に正の相関を示した sIgA 濃度は早産のみ産後週数との間に負の相関を示した。

ラクトフェリン濃度は産後 0~8 週のみ在胎週数との間に正の相関を示したラクトフェリン濃度は産後週数との間に負の相関を示した (12)。

C) 凍結乾燥処理など新たな方法に伴う母乳の長期保存、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。

D. 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

バンク利用施設は増えてはいるものの、未だに我が国における総合周産期母子医療センター、地域周産期母子医療センター数からみると低い割合である。年会費がバンク契約における問題となっている施設も少なくない。DHM 利用において入院時食事療養費を算定できるようになると年会費負担も賄えるため望ましい。2022 年度報告書に記載されたエビデンスから、経腸栄養の早期確立・静脈栄養期間の短縮、合併症リスクの低減など施設側のメリットもあるため、収益面での利点を示すことができれば、施設としても年間契約費の捻出は容易となるだろう。DHM 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ことが分かった。今後、DHM 利用に関するエビデンス構築や、DHM を含めた栄養管理のガイドラ

インが DHM 普及に重要である。

自母乳が得られるためバンクは不要であるという意見も散見されたが、母乳育児支援に積極的にかかわっている BFH の NICU においても、極低出生体重児は生後 48 時間にわたって自母乳が届かず、結果的に絶食になっている。自母乳に依存する栄養方法では、経腸栄養の確立までに時間がかかり、予後にも影響すると推測される。今後、経腸栄養の標準化に関するエビデンスが構築されるならば、より多くの NICU 施設がバンクを利用することになると考えられる。

DHM の安定供給できるバンク整備においては、できるだけ多くの施設でドナー登録を可能にすることが必要である。そのため、ドナー登録手続きの簡略化と質の均一化を目的として、マニュアルを作成した。同時に、バンク、DHM についての理解と啓蒙を一般社会含めて、さらに推進する必要があると思われる。

DHM を利用した児の母親からは、DHM を使うことへの不安・抵抗を持ちながらも最終的には児にとって“良いこと”をしたと感じている母親が多いことがわかった。また、母乳バンクの必要性についてはほとんどのレシピエント家族が認めていることもわかった。今後、妊娠早期から、分娩施設内だけでなく社会を通して母乳バンクについて情報提供し、“NICU に入院する早産児”に DHM を必要とする場合があること、そして、研究班で作成した冊子「ちいさく生まれた赤ちゃんのためのドナーミルクを知っていますか？」を通して、DHM の利点を合わせて伝えていくことで不安感やほかの母親の母乳を与える抵抗感を軽減する必要があると考えられた。

なお、災害時にも DHM を必要とする児に提供できるようにするためには東京以外にバンクを設立する必要がある。愛知県で試算したところ、愛知県だけでも年間 10000 の母乳処理が可能な規模が必要であり、災害用での運用も考えると年間 1500~20000 規模のバンクが必要である。

●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。現時点で、本研究班が構築できたエビデンスを示す。

超低出生体重児において、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 (13)。

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 907 g）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 1 2 4 2 g）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)。

壊死性腸炎 (Be11 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% とともに日本では発生率が低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、海外と同様に超低出生体重児における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 (14)。シンガポールの報告では母乳または DHM を利用して生後 2 4 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 (15)。今回の検討で、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が、これは出生体重 500 - 899 g 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。

慢性肺疾患の有無は、修正 3 6 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% (13)

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 (16)。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ので、栄養状況の改善だけでは効果がないのかもしれない。

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。

Historical control と比較した ADVANCE Study においても、DHM 導入の前後で経腸栄養確立日齢を比較した結果、DHM を導入することにより、より早期に経腸栄養が確立していた。早期に経腸栄養が確立するということは、栄養状態を改善し、早産児の未熟性に起因する種々の合併症を減少させる可能性がある。また、経腸栄養が早期に確立することで、静脈栄養が早期に中止できるということにつながり、静脈栄養に起因する合併症の低減にもつながる可能性がある。本検討では、経腸栄養確立が早くなっても、壊死性腸炎などの消化管合併症は増加しなかった。これは、未熟な消化管に対する負荷を最小限に栄養強化ができた結果とも考えられる。しかし、壊死性腸炎は介入前で 43 人中 1 人 (2.3%)、介入後で 103 人中 0 人 (0%) と発症頻度自体が低く、本検討では、明らかな統計学的な有意性は示せなかった。

●DHM にかかわる基礎研究

母乳バンクのドナーには DHM 送付毎に使用薬剤などを記載してもらっているが、レムデシビルは母乳中への移行量が少ないため使用可能な薬剤に含めてよい可能性が示唆された。ただし 1 例だけの報告であるため十分とは言えず、さら

なる症例の蓄積が必要である。日本人女性由来の DHM においても、早産・正期産にかかわらず産後週数の経過に伴いタンパク質及び免疫物質濃度が減少することから、産後なるべく早い時期にドナー登録してもらうことが望ましいと考えられた。免疫物質濃度は在胎週数に伴い増加していたが、先行研究結果と一致しないところもあり、搾乳量など別の交絡因子の影響も考慮して検討する必要があると考えられる。成分分析を行うことで、それぞれの児の在胎週数や体重に応じた最適な DHM の提供、母乳栄養の個別強化等への展開が期待できると考えられ、引き続き成分分析を継続する。

E. 結語

DHM 利用はこの研究班の活動を通して、広まってきたが、年間契約費の問題は今後も検討事項である。今後、DHM を用いて経腸栄養を標準化するという世界的な流れにおいて、さらなるエビデンスの構築が必要である。罹患率については統計学的な有意差がなくても、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。それにより、年間契約費以上の効果が得られるならば、DHM は今後、早産・極低出生体重児の標準医療として根付いていくことだろう。その反面、ドナー登録施設数の確保ならびに災害がおこっても DHM を必要とする児に安定供給できるバンク整備はこれからも進めていかなければならない。BFH では母乳育児を支援する体制が整っており、早産児を出生した母体でも泌乳を促すことは可能である。当院の NICU も同様であるが、それでも生後 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。児のバックグラウンドから必要な母乳成分を備えた DHM を提供できるよう DHM に関する基礎研究も行っていく。

<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. Miyazawa T, Arahori H, Satoshi O et al. Mortality and morbidity of extremely low birth weight infants in Japan, 2015 *Pediatr Int* in print
7. Wada Y, Tani Y, Shindo J, et al. Survey of enteral feeding of preterm infants and the human milk bank in Japan. *Pediatr Int* in press
8. Oda A, Mizuno K. Questionnaire survey on donor human milk programs targeting NICUs in Japan. *Pediatr Int* 2022;64(1):e15344
9. 西巻 滋, 水野克己: わが国の「赤ちゃんにやさしい病院」認定施設におけるドナーミルクの意識調査. *日本周産期・新生児医学会雑誌.* 2022: 58: 63-69)
10. Sakurai M, Tani Y, Mizuno K, et al. An attempt at building a database of children using donor human milk in Japan. *Pediatric Medicine* 2022;5:34
11. Wada YS, Saito J, Hashii Y, Kishi T, Masayuki K, Kamiya T, Mizuno K. Remdesivir and Human Milk: A Case Study. *J Hum Lact.* *J Hum Lact.* 2022 Feb 21;8903344221076539. doi:10.1177/08903344221076539
12. Tanaka M, Date M, Miura K, et al. Protein and immune component content of donor human milk in Japan: variation with gestational and postpartum age. *Nutrients* 2023;15(10):2278
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
 17. Muehlbacher T, Bassler D, Bryant MB : Evidence for the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. *Children (Basel)* 8 : 298, 2021

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

- 1) Oda A, Mizuno K. Questionnaire survey on donor human milk programs targeting NICUs in Japan. *Pediatr Int* 2022;64(1):e15344
- 2) Mizuno K, Kohda C, Den H. Microwave treatment prevents cytomegalovirus transmission to preterm infants through human milk. *J Food Sci Nutr Res* 2022;5(3):608-611
- 3) 水野克己 新生児栄養管理の未来 *NICU mate* 2022;61:1-2
- 4) 水野克己 母乳バンクから提供されるドナーミルクの母乳成分分析に関する検討 *日本母乳哺育学会誌* 2022;16(2):160-165
- 5) 神谷太郎 水野克己 授乳中の薬物治療 *Precision Medicine* 2021;4:934-937
- 6) 水野克己 新生児期から乳児期の栄養、母乳栄養の有用性について *小児科診療* 2021;84 : 877-881
- 7) 水野克己 赤ちゃんの成長を支える母乳バンク ドナーミルクの活用と期待 *保健の科学* 2021;63 : 27-31
- 8) 深井萌佳、神谷太郎、若林仁美、佐々木忠徳、水野克己 ロフラゼブ酸エチルを服用中に母乳育児を行った 5 症例の検討 *小児臨床薬理学会誌* 2020;33 : 14-17
- 9) Oikawa K, Nakano Y, Miyazawa T, Hasebe Y, Kuwabara H, Terada T, Sugishita Y, Ebata A, Takase M, Ochiai H, Kokaze A, Mizuno K. Experience using donor human milk: A single-center cohort study in Japan. *Pediatr Int* 2021;64:e15071 doi: 10.1111/ped.15071.
- 10) Yoshida Y, Azuma M, Kuwabara H, Miyazawa T, Nakano Y, Furukawa K, Hawthorne KM, Izumizaki M, Takaki T, Sakaue M, Mizuno K Human milk-based fortifier is associated with less lateralization of milk fat globule size than cow milk-based fortifier. *PLoS One* 2021:e0257491. Doi:10.1371/journal.pone.0257491
- 11) Yoshida Y, Azuma M, Furukawa K, Mizuno K, Den H, Kamiya T, Izumizaki M. Microwave heating of human milk with direct temperature monitoring. *J Hum Lact* 2022;38:323-331 doi: 10.1177/08903344211047452.
- 12) Furukawa K, Mizuno K, Azuma M, Yoshida Y, Den H, Iyoda M, Nagao S, Tsujimori Y. Reliability of an Ion-selective electrode as a simple diagnostic tool for mastitis. *J Hum Lact* 2022;38:262-269 doi: 10.1177/08903344221075050.
- 13) Nakasone R, Fujioka K, Suga S, Abe S, Ashina M, Nishida K, Sakurai M, Mizuno K, Nozu K, Iijima K. A preterm case of cow's milk allergy presenting with recurrent ascites treated with donor breast milk. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:1187 doi:10.3390/ijerph18031187
- 14) 和田友香 HTLV-1 国立成育医療研究センター新産科実践ガイド 診断と治療社 2021;196-199
- 15) Wada YS, Saito J, Hashii Y, Kishi T, Masayuki K, Kamiya T, Mizuno K. Remdesivir and Human Milk: A Case Study. *J Hum Lact. J Hum Lact.* 2022 Feb 21;8903344221076539. doi:10.1177/08903344221076539
- 16) Wada YS Transfer of antipsychotic drugs in cord blood and breast milk during pregnancy and lactation. *Breastfeed Med* in print
- 17) 和田友香 新生児の栄養と消化器疾患 *With Neo* 2022 ; 35 : 97
- 18) 和田友香 NICU における新型コロナウイルス感染症と搾母乳について *NICU mate* 2022;61:5
- 19) 和田友香 コロナ禍における出産・母乳育児 家族と健康 in print
- 20) 和田友香 乳び胸水・乳び腹水 *小児内科* 2021;53 : 128-131
- 21) Nishimaki S, Yamada M, Okutani T, Hirabayashi M, Tanimura S. Breastfeeding rate comparison by parity and delivery age in Japan *Pediatr Int* in print. doi: 10.1111/ped.14943.
- 22) Sakurai M, Tani Y, Mizuno K, et al. An attempt at building a database of children using donor human milk in Japan. *Pediatric Medicine* 2022;5:34

- 23) 櫻井基一郎 ハイリスク新生児の母乳栄養(強化母乳・母乳バンク) 周産期医学 2021;51:985-987
- 24) 櫻井基一郎 栄養方法 母乳栄養と人工乳栄養 ドナー母乳、液体ミルクを含めて 小児内科 2021:53:1861-1864
- 25) 櫻井基一郎 NICU 入院中のケアにおける Tips 母乳分泌促進・母乳バンク 周産期医学 2021;51:1191-1193
- 26) Nishimaki S, Yamada M, Okutani T, Hirabayashi M, Tanimura S Breastfeeding rate comparison by parity and delivery age in Japan Pediatrics International 2021 Aug 3. doi: 10.1111/ped.14943. Online ahead of print.
- 27) 西巻 滋, 水野克己 わが国の「赤ちゃんにやさしい病院」認定施設におけるドナーミルクの意識調査 日本周産期・新生児医学会雑誌 2022:58:63-69