

ドナーミルクを必要とする児に普及するために必要なエビデンスを構築するための研究

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

壊死性腸炎等の合併症の予防等のために、日本小児科学会は「早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言」を出し DHM を推奨している。本研究班は、DHM を必要とする児に普及するため、以下の目的を持つ。

エビデンスの創設：近年、超早産児のバンク利用による利点が報告されるようになったが、DHM の有効性や安全性に関して、さらなるエビデンス蓄積が必要である。A) **ヒストリカルスタディ**：これまでに、DHM を利用して経腸栄養を標準化した9施設を対象に、未熟児網膜症 (ROP) や慢性肺疾患 (CLD) について、DHM 前後で在宅酸素・治療を要する ROP 発生率について検討したところ、在宅酸素の使用に関しては、両群間で調整 odd 比は 0.43(95%CI 0.26-0.69)で、未熟児網膜症に関しては、両群間で調整 odd 比は 0.41(95%CI 0.24-0.68)であった(分担研究者:櫻井基一郎)。B) **日本小児科学会ハイリスク新生児調査**を利用して、DHM に関するエビデンスを創出することにしており、令和 6 年夏には結果がそろそろ予定である。C) **バンク DB を利用した NRN データとの比較**：本研究班 DB と NRN データを用いて分析し、DHM 利用による経腸栄養の標準化についてエビデンスレベルを高める。現状では欠損データが多いため、各施設に登録を促している。D) **DHM 適応に関して**：DHM 利用対象には出生体重 1500 g 以上の児も 1 割程度含まれ、先天性心疾患、消化器外科疾患など基礎疾患を有していることがわかった。

レシピエント家族への支援に資する資料の作成：レシピエント家族向けアンケート作成し、現時点で回収中である。この結果を令和 6 年夏を目安にまとめ、レシピエント家族の不安や要望に応えられるよう冊子をつくる。この冊子には、上記エビデンスによる DHM の有効性や安全性に関する情報を含めることで、DHM 利用家族の支援につなげる。

社会への啓発に資する情報の整理：エビデンスの創設に加えて、DHM の安全性を社会に発信することは重要である。そこで、バンク利用施設に、感染症の有無、懸念事項に関する Web アンケートを行った。サイトメガロウイルス (CMV) 感染、ビタミン D 欠乏、体重増加不良を問題視する施設があった。CMV についてはバンクで用いている Holder pasteurization が最も確実な方法であることを広く発信して安心につなげる。加えて、DHM 未利用施設に対する調査を行った。母乳育児の利点を理解されていない施設、壊死性腸炎の罹患率が比較的高い施設も散見された。エビデンスだけでなく、安全性ならびに母乳育児の利点を伝えられる冊子作製が必要と考えた。最終的に、DHM に伴うエビデンスが得られた段階で新生児栄養に関するガイドライン (ガイド) 作成を検討する。

運用方法の検討に資する情報収集：バンク制度化に向けた検討のため、諸外国における DHM の位置づけや運用状況等を情報収集した。WHO から 2024 年にバンクの global guidance (GG) が発行される予定であり、最終的にこの内容も参考にしようとして、運用方法の検討及び運用基準の改訂を行うことになる。小児科学会からも提言が出ているにもかかわらずバンク未利用施設が日本の NICU の過半数を占める。これらの施設にバンクを利用しない理由を調査した。

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 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 講師

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。2023 年度は 1127 名の児が DHM を利用し、バンク利用施設数は令和 6 年 5 月 2 日現在 103 となった。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。

A. 目的

エビデンスの創設：

近年、超早産児のバンク利用による利点が報告されるが、DHM の有効性や安全性に関して、さらなるエビデンス蓄積が必要である。

A) ヒストリカルスタディ：ROP（治療を要するならびに）CLD（修正 36 週）の罹患率には施設間格差が大きいため、DHM を利用して経腸栄養を標準化している施設を対象に、経腸栄養の標準化前後で在宅酸素・治療を要する ROP 発生率を後方視的に調査した（分担研究者：櫻井基一郎、田哲樹）。

B) 日本小児科学会ハイリスク新生児調査（研究責任者：水野克己、研究協力者 宮沢篤生）：小児科学会調査（2022 年出生の超低出生体重児

が対象）に栄養の項目を追加して、DHM を含めた栄養管理が超低出生体重児・超早産児のアウトカムに及ぼす影響について検討を行う。

C) DB を利用した NRN データとの比較（分担研究者：田啓樹、和田友香、櫻井基一郎）：本研究班 DB と NRN データを用いて分析し、DHM 利用による経腸栄養の標準化についてエビデンスレベルを高める。

D) DHM 適応に関して（分担研究者：和田友香・西巻滋）：DHM の適応を規定していくためにも、現状で DHM を利用している児の調査を行った。

E) 奈良県立医大におけるエビデンス（分担研究者：谷有貴）：奈良県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター新生児集中治療部門では 2018 年から母乳バンクのドナーミルクを使用して、早産児の栄養を行っている。現在ドナーミルク導入から 5 年が経ち、ドナーミルク導入前後での超低出生体重児における影響を評価する目的で、ドナーミルク導入前後の超低出生体重児の合併症などの発症率を比較した。

レシピエント家族への支援に資する資料の作成

（分担研究者：新藤潤）：レシピエント家族向けアンケート作成し、現時点で回収中である。この結果を令和 6 年夏を目安にまとめ、レシピエント家族の不安や要望に応えられるよう冊子をつくる。この冊子には、上記エビデンスによる DHM の有効性や安全性に関する情報を含めることで、DHM 利用家族の支援につなげる。

社会への啓発に資する情報の整理：

安全性調査（研究責任者：水野克己）：NICU 担当者、一般社会に対しても、DHM 利用に関する安全性についてわかりやすく示すことが重要と考えられる。今回、啓発に含めるべき安全性や懸念事項を明らかにするため、バンク利用施設を対象に調査した。

バンク未利用施設対象調査（分担研究者：谷有貴）：小児科学会からも提言が出ているにもかかわらずバンク未利用施設が日本の NICU の過半数を占める。これらの施設にバンクを利用しない理由を明らかにするためにアンケートを行った。

運用方法の検討に資する情報収集：

海外調査（研究責任者：水野克己）：バンク制度化に向けた検討のため、諸外国における DHM

の位置づけや運用状況等を情報収集した。また、スペイン・シンガポールのバンクを視察した。

B. 対象と方法

エビデンスの創出

A) ヒストリカルコントロールスタディ :

対象 : DHM を利用して経腸栄養を標準化している 9 施設 (東京都立小児総合医療センター、東京都立墨東病院、東北大学病院、藤田医科大学病院、奈良県立医科大学病院、名古屋大学病院、亀田総合病院、昭和大学病院)

患者群 : 1500g 未満で出生し、ドナーミルクを 48 時間以内に開始した児

対照群 : 1500g 未満で出生し、新生児臨床研修ネットワーク (NRN) に登録された、2017-18 年度出生児

曝露 : ドナーミルクの早期からの使用 (生後 48 時間以内)

Outcome :

* 壊死性腸炎の有無 : 母乳バンク 壊死性腸炎分類を用いて あり、なし、疑いに分類
NRN 臨床的に診断された壊死性腸炎をあり、なしで記入

* 未熟児網膜の治療 (レーザー療法、抗 VEGF 療法) の有無 : 母乳バンク 治療の項目で未熟児網膜症レーザー治療、抗 VEGF 抗体治療を選択
NRN 同様に未熟児網膜症レーザー治療、抗 VEGF 抗体治療を選択

* 在宅酸素療法の有無 : 母乳バンク 治療の項目で在宅酸素にチェック
NRN 退院時に在宅酸素療法を実施したかを記入

B) 日本小児科学会ハイリスク新生児調査

日本小児科学会では超低出生体重児および超早産児を対象として死亡率ならびに合併症罹患率について 5 年毎に調査を行っている。今回は 2022 年に出生した超低出生体重児が対象となる。前回調査までの調査項目に栄養管理に関する項目を追加し、ドナーミルクを含めた栄養管理が超低出生体重児・超早産児のアウトカムに及ぼす影響についても検討を行う。

1) 調査対象 :

以下の 1)~3) のいずれかの新生児医療責任者

2) 全国の 100 床以上の病院で産科小児科双方を有する病院

3) 小児医療施設 (小児病院など)

4) 母子周産期医療センター

※前回調査 (2015 年出生児) では 831 施設に調査を依頼した。

5) 調査対象症例 : 上記施設で 2022 年に出生した出生体重 1,000g 未満 (超低出生体重児) および超早産児 (在胎 28 週未満で出生した児)

6) 調査項目 :

A. 各施設のハイリスク新生児医療体制

B. 各施設の栄養管理の方針

C. 出生体重児の体重別・在胎期間別入院数と死亡数

D. 超低出生体重児全症例の転帰と死因および、入院中の栄養管理、合併症 (壊死性腸炎、新生児限局性腸管穿孔、胎弁関連性イレウス、慢性肺疾患 : 修正 36 週・40 週、未熟児網膜症、嚢胞性脳室周囲白質軟化症、脳室内出血)

調査実施の流れ :

- ① 日本小児科学会新生児委員会にて前回調査のリストをもとに対象施設のリストアップ
- ② 調査対象施設が確定したのち、日本小児科学会事務局から各施設新生児医療責任者に調査依頼 (郵送)。また、学会ホームページに依頼状、オプトアウト、症例の個別データ登録用エクセルシート (調査票 [D]) を掲載する。
- ③ 施設周産期医療責任者は依頼状に記載された URL (もしくは QR コード) からオンラインアンケート (Survey Monkey) にアクセスし、データを入力する (調査票 [A][B][C])。症例の個別データ (調査票 [D]) については、日本小児科学会ホームページから登録用エクセルシートをダウンロードし、データ入力後にパスワードを付けた状態で電子媒体を日本小児科学会事務局にメールで返送する。(Survey Monkey の ID とパスワードは日本小児科学会事務局にて管理する。)
- ④ 入力状況は日本小児科学会事務局にて確認し、未入力施設に対しては調査開始から 1 か月ごとを目安に郵送で複数回督促を行う。
- ⑤ 調査結果の集計・解析は日本小児科学会新生児委員会で行う。

各施設からの回答は「調査実施・調査データ管理運用規程」に沿って、日本小児科学会事務局内で保管する。

令和 6 年夏ごろにデータがそろそろ予定である。

C) NRN データベースとバンクデータベースを用いた後方視的観察研究

患者群 : 1500g 未満で出生し、DHM を 48 時間以内に開始した児

(DHM 開始前に人工乳の使用があれば除外)

対照群 : 1500g 未満で出生し、NRN に登録された 2022 年度出生児。DHM の利用が『あり』になっている児ならびにバンク DB に NRN の ID が登録されている児は除外

対照群2： 1500g未満で出生し、DHMを48時間以降に開始した児。なお、DHM開始前に人工乳の使用があれば除外する。

曝露： DHMの早期からの使用（生後48時間以内）

Outcome： 経腸栄養の確立（=100mL/kg/day）までの日数

NRN・バンクともに項目あり

壊死性腸炎の有無

バンク 壊死性腸炎分類を用いて あり、なし、疑いに分類

NRN 臨床的に診断された壊死性腸炎をあり、なしで記入

ROPの治療（レーザー療法、抗VEGF療法）の有無

バンク 治療の項目で未熟児網膜症レーザー治療、抗VEGF抗体治療を選択

NRN 同様に未熟児網膜症レーザー治療、抗VEGF抗体治療を選択

在宅酸素療法の有無

バンク 治療の項目で在宅酸素にチェック

NRN 退院時に在宅酸素療法を実施したかを記入

D) DHM 適応に関して：2022年の1年間に母乳バンクからドナーミルク(DHM)の提供を受けた447例を、出生体重を1,500g未満と1,500g以上で分け、(1)周産期情報、(2)DHM使用の理由、(3)DHM使用の状況についてDBから調べた。

E)奈良県立医大におけるエビデンス

対象は2014年4月から2021年12月までに当院NICUに入院した超低出生体重児で、周産期死亡、染色体・遺伝子症例での死亡、転入・転出症例は除外した。当該対象116名のうち、除外基準を満たした7例を除いた112名を、ドナーミルク導入前群64名とドナーミルク導入群48名に分けて、以下のアウトカムを比較した。統計学的検定は、 χ^2 乗検定とMann-Whitney U検定を行い、 $P<0.05$ を統計学的有意とした。

アウトカム：経腸栄養100mL/kg到達日齢、壊死性腸炎(NEC)発症率、消化管手術施行率、胎便栓症候群発症率、胆汁うっ滞性肝障害発症率、未熟児動脈管(PDA)治療率、Grade3以上の脳室内出血(IVH)発症率、人工換気(挿管管理)期間、酸素使用期間、修正36週での慢性肺疾患の有無(CLD36)、在宅酸素(HOT)導入率、未熟児網膜症(ROP)に対するレーザー治療率、退院時日齢、退院時体重

レシピエント家族への支援に資する資料の作成

レシピエント家族へのアンケート

バンク利用施設に父親用・母親用のアンケート内容をQRコードにして貼り付けた研究説明書を送付し、各施設からこの研究の目的などについてレシピエント家族に説明してもらった。

内容は母乳育児に対する思いや母乳の利点、バンクやDHMに関する知識、DHM利用についての不

安などである。

社会への啓発に資する情報の整理

安全性調査

対象：2023年末時点で契約完了済の93施設

実施時期：2024年1月5日～31日

方法：サーベイモンキーによるオンライン回答未利用施設調査

2023年6月に新生児医療連絡会加盟のNICU施設のうち、2023年6月時点でドナーミルク未利用の施設177施設に対してGoogleを用いたインターネットでの無記名アンケート調査を行った。アンケート調査では、対象施設の規模や治療対象症例について、ドナーミルクの使用に対する意見、対象施設の早産・極低出生体重児の栄養方法についてなどについて質問を行った。

運用方法の検討に資する情報収集

サーベイモンキーを用いて北米母乳バンク協会(HMBANA: Human Milk Bank Association North America) 欧州母乳バンク協会(EMBA: European Milk Bank Association)、オーストラリア、シンガポール、中国にはバンク代表者にメールにてサーベイモンキーに回答してもらった。令和5年5月にシンガポールKK Women's and Children's hospitalに併設されたKK Human Milk Bankを見学した。また、10月にはスペインHospital Universitario 12 de Octubreに併設されたバンクを見学した

C. 研究結果

エビデンスの創出

A) ヒストリカルコントロール：DHM使用前(Pre群)は497人、DHM使用后(Post群)は380人が含まれていた。また、Post群のなかで、生後24時間以内に経腸栄養を開始できていた児は309人、24-48時間での開始は71人であった。

在宅酸素の使用に関しては、両群間で調整odds比は0.43(95%CI 0.26-0.69)であった。

未熟児網膜症に関しては、両群間で調整odds比は0.41(95%CI 0.24-0.68)であった。ほか、壊死性腸炎(Odds)、慢性肺疾患(Odds)、死亡(Odds)に関しては両群間で有意差を認めなかった。

B) 日本小児科学会ハイリスク新生児調査：現在、データ集計中である。

C) DBを利用したNRNデータとの比較：

現在、欠損データを埋めるプロセスが進んでおり、その後の解析となる。

D) DHM適応に関して：DHM利用対象には出生体重1500g以上の児も1割程度含まれ、先天性心疾患や消化器外科疾患、消化管アレルギーなど基礎疾患を有していることがわかった。

E) 奈良県立医大におけるエビデンス：ドナーミ

ルクを導入後、経腸栄養の開始時期は早まり、経腸栄養開始 1 回量も増加した。また、それまでは人工乳で腹部症状を悪化した症例は、自母乳が得られるまで経腸栄養を中止せざるを得なかったが、ドナーミルク導入により、自母乳が得られるまではドナーミルクが使用できるようになり、自母乳不足での経腸栄養の中止はなくなった。

ドナーミルク導入前群とドナーミルク導入群での対象の背景に差は認めなかったが、ドナーミルク導入群でアウトカムに設定した 13 項目のうち、6 項目で有意に改善を認めた。

レシピエント家族への支援に資する資料の作成

レシピエント家族へのアンケート

令和 5 年度末に各施設に依頼したところであり、6 年度のうちに結果をまとめる。

社会への啓発に資する情報の整理

安全性調査：DHM に関する感染症については、すべてなしが 95.4%であり、残りは CMV 感染あり または 疑わしい例があったが 4.6%であった。これらの施設に問い合わせたところ、母親の母乳も与えているが、母親の検査は行っていなかった。懸念事項についてもすべてなしが 82%であり、家族からの DHM への否定的な意見が 6%、VitD 欠乏症状 3%があげられた。

未利用施設調査

対象 177 施設のうち 73 施設から回答を得た。2022 年の超低出生体重児入院数 5 名以下、極低出生体重児の入院数 10 名以下の施設が過半数を占めた。その一方で超低出生体重児が年間 20 名以上入院した施設も 12%、壊死性腸炎を年間 6 名以上経験した施設が 12%あった。

DHM を使用する上での問題点として、63%の施設が実際に自施設でどれだけ DHM が必要か想像つかない、年会費が高い、導入の仕方がわからない、安全性が不安、DHM の管理法が不明などが挙げられた。

運用方法の検討に資する情報収集

国にバンクの法規制がある一方、運営費が支払われているのがフランスであった。ほかの国も一定の関わりがあることがわかった。DHM は多くの国で食品または未分類としていた。オーストラリアは血液に分類し、フランスは medical product of human origin に分類していた。海外視察ではシンガポール、マドリードとも低温殺菌処理器は故障などのアクシデントに備えて複数台あり、また、常勤スタッフも 5 名程度いることがわかり参考になった。

D. 考察

エビデンスの創出

DHM 利用による在宅酸素症例ならびに治療を要する ROP 症例の減少は単独施設からの報告が散見されるが、今回、複数施設でのヒストリカルコントロールスタディでも、在宅酸素症例・治療を要する ROP ともに減少することが示された。2022 年は DHM を利用した超低出生体重児も少なくないことから、小児科学会のハイリスク新生児調査の結果で DHM による経腸栄養標準化の有効性を期待したい。極低出生体重児に対する DHM の効果については、NRN データと比較するため、各施設担当者に欠損データを埋めてもらうよう依頼しているところである。2022 年に母乳バンクからの DHM 使用をみると、出生体重が 1,500g 未満の児が約 9 割であった。一方、出生体重が 1500g 以上の児も約 1 割であり、低出生体重以外に児の疾患が使用理由に多く、特に成熟児の心疾患が多かった。また、DHM の使用開始が遅く使用期間も短かった。単一施設からのエビデンスではあるが、超低出生体重児においてドナーミルクを用いて経腸栄養を進めることで超低出生体重児の合併症（特に消化管関連合併症）の発症抑制に繋がった。

社会への啓発に資する情報の整理

安全性調査：62.5°C30 分の低温殺菌処理は経母乳 CMV 感染対策の Gold Standard である。今回、CMV 感染あり、疑いと回答した施設に問い合わせたところ、児の母親の検査は行っておらず、児の母親の母乳からの感染も疑われる。

懸念事項については、ビタミン D 欠乏が 2 施設から記載された。日本人自身がビタミン D 欠乏であるため、母親の母乳でもビタミン D 欠乏となる可能性が高い。ビタミン D は免疫・感染にもかかわるビタミンであり、母親に限らずビタミン D に関する知識を持ってもらえるように取り組まなければならない。家族からの DHM への否定的な意見については、本研究班からご家族用にわかりやすくバンクと DHM に関する冊子を作ることで対応したい。これまで約 2500 人に利用されてきたが、DHM の有害作用報告がバンクに伝えられたことはなく、安全に使えていると考えられる。早産・極低出生体重児への DHM の必要性について、社会に啓蒙していくことで母親の不安にも答えていきたい。

ドナーミルク未利用施設の中には、ドナーミルクを必要とする症例が少ないため、利用していない施設も多くあった。その一方で超低出生体重児を年間 20 人以上診療する大規模 NICU も含まれており、壊死性腸炎の罹患率が比較的高い施設も散見され、早期に DHM を利用できるようにしてもらいたい。ドナーミルクの利点については週数が浅いほどその利点大きい

と考える施設が多く、自母乳不足の母乳栄養が望ましい症例では使用すべきと考えている施設も多かった。

先進国のバンクでは、母乳成分の分析（熱量、たんぱく質、炭水化物、脂質）を行っていたが、日本のようにS I g A, ラクトフェリン、C a, P、Z nまで測定していないことがわかった。また、スペイン、シンガポールともクリーンルーム、クリーンブースの設置はなく、日本バンクの衛生環境は海外よりも優れている。

E. 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。

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、在宅酸素症例を減らせる可能性を示すことができた。DHM 利用者は増えており、引き続きデータベース登録を充実させ、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。

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。

CDC も米国レベルⅢ・ⅣのNICUにおいてバンクを利用していないNICUが13%あることを問題視し、バンク利用を推進している(13)。我が国において超低出生体重児を一定数診療する施設に対しては、DHM 利用のエビデンスに加えて、安全性ならびに母乳育児の利点を伝えられる冊子を作成し、配布することが必要と考えた。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。また、DHM に伴うエビデンスが得られた段階で新生児栄養に関するガイドライン作成を検討したい。WHO から2024年にバンクのglobal guidance(GG)が発行される予定であり、最終的にこの内容も参考にしたいうえで、運用方法の検討及び運用基準の改訂を行うことになる

日本においてバンクを制度化して運用するための具体的な方策は定まっていないが、フランスを参考として、バンク規模に応じて一定額の支援が得られるようになると各施設から年会費を請求する必要がなくなるため、さらにバンクが広がるものと考えられる。

<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
13. [Donor Human Milk Use in Advanced Neonatal Care Units – United States, 2020 | MMWR \(cdc.gov\)](#)