

令和6年度 分担研究報告書
ドナーミルク利用にかかわるエビデンスの構築

研究分担者 和田友香 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
研究協力者 田角悠子 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
米田康太 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

2017年に日本で母乳バンクが設立され、その後ドナーミルク（donor milk：DM）を使用した新生児のデータベースも構築され、データ収集が可能となった。本研究では、極低出生体重児および超低出生体重児を対象に、DMの使用実態とその有効性を検討した。また母乳バンクおよび新生児研究ネットワークのデータを用いて、DM使用の有無および使用開始時期により、腸管栄養確立までの期間、中心静脈栄養（total parenteral nutrition：TPN）期間、合併症の発症率を比較した。その結果、出生24時間以内にDMを使用した群では、腸管栄養確立およびTPN期間が有意に短縮され、中心静脈カテーテル関連血流感染症の発症率も有意に低下していた。一方、壊死性腸炎、未熟児網膜症などでは有意差は認められなかった。これらの結果から、DMの早期導入が早産児の栄養管理および感染予防において有用である可能性が示された。

A. 研究目的

日本では2017年に全国へドナーミルクを提供できる母乳バンクが設立され、2018年11月以降にドナーミルク（donor milk：DM）を使用した児は母乳バンクのデータベースに登録されている。当該データベースには、DMの使用状況（使用理由、開始時期、使用期間、使用量等）、対象児の背景（在胎週数、出生体重、性別等）、中心静脈栄養期間および合併症〔壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis：NEC）、慢性肺疾患（chronic lung disease：CLD）、未熟児網膜症（retinopathy of prematurity：ROP）、脳室内出血（intraventricular hemorrhage）など〕が記録されている。

本研究の目的は、日本におけるDMの使用実態およびその臨床的有効性を明らかにすることである。特に、出生後早期にDMを使用した場合の腸管栄養確立（100mL/kg/dayの経腸栄養ができるまでの期間）および合併症への影響を検討した。

B. 研究方法

本研究では以下の3つの検討を行った。

① 母乳バンクのデータベースを用い、日本国内におけるDM使用の実態（対象児の背景、使用開始時期など）を調査した。

② 新生児研究ネットワーク（Neonatal Research Network Japan：NRNJ）のデータ（在胎32週未満または出生体重1500g未満の児の全国登録データ）を用い、極低出生体重児（very low birth weight infants：VLBW）および超低出生体重児（extremely low birth weight infants：ELBW）を対象に、DM使用群と非使用群で腸管栄養確立までの期間、中心静脈栄養（total parenteral nutrition：TPN）期間、在宅酸素療法（home oxygen therapy：HOT）の導入率および壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis：NEC）、慢性肺疾患（chronic lung disease：CLD）、未熟児網膜症（retinopathy of prematurity：ROP）の発症率を比較した。

③ DM使用開始時期に着目し、出生24時間以内に開始した群と49時間以降に開始した群での比較を行った。統計解析にはSPSSを使用し、施設間差を考慮したロジスティック回帰モデルを適用した。

C. 研究結果

① 2023年12月末までに1425例（男児735例、女児690例）が登録されており、そのうち93%（1324例）がVLBWであった。対象児の中央値は在胎28週3日、出生体重1017gであつ

た。

DM 使用開始時期の分析では、55%が出生後 24 時間以内、75%が 48 時間以内に使用を開始していた。

	<12h	13-24h	25-48h	>49h
n	411	285	247	316

② 出生後 24 時間以内に DM を開始した群では、非使用群と比較して、腸管栄養確立までの期間および TPN 期間が有意に短縮されていた ($P < 0.01$)。

	DM use <24 h	No DM use	p
Duration to establish enteral feeding (100 mL/kg/day)(day, IQR)	9 (7-12) (n=639)	10 (7-15) (n=639)	<0.001

一方、NEC、CLD、HOT、ROP の発症率には有意な差を認めなかった。

③ 出生 24 時間以内に DM を開始した群は、49 時間以降に開始した群と比較しても、腸管栄養確立および TPN の期間が短く、有意差が認められた。

	Timing of using DM		p
	<24h	>49h	
Duration to establish enteral feeding (day)(median, IQR)	9 (7-12) (n=574)	13 (10-19) (n=311)	<0.001
Duration of TPN (day) (median, IQR)	10 (7-14) (n=618)	13 (10-19) (n=309)	<0.001

また出生後 24 時間以内にドナーミルク (DM) を使用した群では、中心静脈カテーテル関連血流感染症 (catheter-related bloodstream infection: CRBSI) の発症率が有意に低下しており、オッズ比は 0.41 (95%信頼区間: 0.19-0.89) であった。一方、CLD、HOT、ROP については有意な差は認められなかった。NEC は解析不能 (NA) であり、死亡率は DM 使用群でやや高値 (OR: 2.04 [0.70-5.89]) であったが有意差はなかった。

	Odds Ratio	95% CI
CLD	0.68	0.41-1.14
HOT	0.75	0.39-1.42
ROP	1.16	0.58-2.34
NEC	NA	NA
CRBSI	0.41	0.19-0.89
Death	2.04	0.70-5.89

D. 考察

本研究により、日本における DM は、主に超低出生体重児および極低出生体重児に対して使用されている実態が確認された。特に、出生後 24 時間以内という早期に DM を導入した症例においては、腸管栄養の確立までの期間および TPN の期間が有意に短縮されており、DM の

早期使用が新生児の栄養管理において臨床的に有用であることが示唆された。

NEC に関しては、海外の複数の報告において DM がその発症リスクを有意に低下させるとの知見があるものの、本研究では有意な差を認めなかった。その要因として、日本国内における NEC の発症率がもともと極めて低い水準にあることが考えられる。よって、さらなる症例数の蓄積および長期的な追跡調査により、DM による NEC 予防効果を検出できる可能性がある。

CLD や ROP については、DM の有効性に関する先行研究においても報告が一定せず、対象集団の定義や母乳の処理方法、混合栄養の有無などの背景要因によって結果が異なるとされている。本研究においても、これらの疾患に関する有意差は示されなかったが、対象施設間のばらつきや定義の違いも影響している可能性がある。

一方で、CRBSI については、出生後 24 時間以内に DM を導入した群で有意に発症率が低下していた。この結果は、DM が腸管の成熟促進や免疫防御機構の補完に寄与し、結果として感染症リスクを低下させるという仮説を支持するものである。

本研究の限界としては、人工乳使用の割合が全例で把握されていなかったため、混合栄養の影響を完全には排除できない点が挙げられる。また、比較対象とした NRNJ データベースにおいて一部情報が欠損していたことも、解析精度に影響を与えた可能性がある。それにもかかわらず、本研究は日本における DM の臨床的有用性を示す基礎的かつ貴重なデータを提供するものであると考えられる。

E. 結論

日本におけるドナーミルクの使用は、主に ELBW および VLBW 児において実施されており、とりわけ出生後 24 時間以内という早期導入が、腸管栄養の早期確立および TPN 期間の短縮に有効であることが示された。また、CRBSI の発症率低下との関連も認められ、感染症予防という観点からも有用性が示唆された。NEC、CLD、ROP などに対する影響については、現時点では有意差は認められなかったが、国内の NEC 発症率の低さや症例数の制限を考慮すると、今後症例蓄積等によってその効果をさらに検証して

いく必要がある。DM の普及と標準化は、日本における周産期医療の質の向上に資するものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada YS, Saito J, Yamamoto W, Maegawa Y, Kamiya T, Mizuno K: Safety of Breastfeeding During Favipiravir Therapy: A Case Study. J Hum Lact. 2024; 41(1): 65-69:8903344241296034. doi: 10.1177/08903344241296034.
- 2) 長谷部義幸, 水野克己, 和田友香, 田啓樹, 新藤潤, 宮田昌史, 谷有貴, 櫻井基一郎, 西巻滋: ドナーミルクを使用した生後 24 時間以内の経腸栄養開始が超低出生体重児の短期予後に与える影響. 日本母乳哺育学会雑誌 in press
- 3) 和田友香. 赤ちゃんにやさしい母乳育児と栄養管理」直接授乳・搾乳 with NEO(2434-4540)37 巻 1 号 Page14-18
- 4) 和田友香. 特集 新生児栄養のトピックス[3] 早産児に有利な母乳の成分. 日本新生児成育医学会雑誌. 2024;36(2):194-198
- 5) 齊藤順平, 八鍬菜穂, 金子佳代子, 立花良之, 左合治彦, 和田友香, 村島温子, 赤羽三貴: 母乳移行に関する情報創出の取り組み. 日本母乳哺育学会雑誌 2024 18(1):9-10

2. 学会発表

- 1) Wada YS, Saito J, Hashii Y, Kishi T, Masayuki K, Yamamoto W, Maegawa Y, Kamiya T, Mizuno K: The milk transfer studies of remdesivir and favipiravir, the medications of interest in COVID-19: 2 Case Reports. Academy of Breastfeeding Medicine 29th Annual International Meeting. Chicago, 2024.11.14-17

- 2) Wada YS, Den H, Sakurai M, Katsumi Mizuno K: Donor Milk Usage and Effectiveness in Japan. 22th Intrenational Society for Research in Human Milk and Lactation Conference. Chalestone, 2024.12.10
- 3) Wada YS, Uchiyama Y, Hamanaka K, Hatayama K, Maruyama H, Kajiware K, Muromoto J, Sugibayashi R, Ozawa K, Wada S, Isayama T, Ito Y, Fukami M, Matsumoto N, Ogata T: Exploring Genetic Factors in Congenital Diaphragmatic Hernia. 第 69 回日本人類遺伝学会, 札幌, 2024.10.11
- 4) 和田友香, 西尾萌波, 武田直久, 宮田竜太郎, 矢倉大夢, 史蕭逸, 柴田優花, 諫山哲哉, 伊藤裕司: 新生児期の state を用いた早産児の発達予後予測. 第 127 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2024.4.21
- 5) 武田直久, 和田友香, 柴田優花, 諫山哲哉, 伊藤裕司, 矢倉大夢, 史蕭逸, 西尾萌波: NICU で取得した動画に基づく新生児 state 自動評価システムの構築. 第 127 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2024.4.21
- 6) 和田友香, 柴田優花, 林彩世, 荒井理沙, 梅原永能, 諫山哲哉, 伊藤裕司: 超緊急帝王切開で出生した児の短期・長期予後調査. 第 66 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2024.5.31

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

講演:

- 1) 和田友香: 乳児の成長・発達の観察ポイント. 東京都助産師会委託講習会, オンライン, 2024.2.9
- 2) 和田友香: 授乳とくすり. NPO 法人日本ラクテーション・コンサルタント協会会員限定セミナー. オンライン, 2024.2.17

- 3) 和田友香: 基礎セミナー開催への道のりと実践からの学び. 第 6 回 IBCLC のための研修会, オンライン, 2024. 11. 23
- 4) 和田友香: 健診、産後ケアで役立つ乳児の成長・発達の観察ポイント. 東京都助産師会委託講習会, オンライン, 2025. 2. 10