

こども家庭科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
令和6年度 総括研究報告書

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

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」を出しドナーミルク（Donor Human Milk: 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4つの目的に沿って実施し、下記の成果が得られた：

エビデンスの創設：DHMを利用した経腸栄養の標準化が、早産・極低出生体重児の予後にどのような効果があるのかを知ることを目的にA)～E)を実施した。A) **ヒストリカルスタディ：**DHMを用いた経腸栄養を標準化した施設で、その前後で、経腸栄養の確立が平均4.4日早まること、在宅酸素療法を要する児が減少すること、そして壊死性腸炎罹患率が低下する可能性が示唆された。B) **日本小児科学会ハイリスク新生児調査：**2022年に出生した超低出生体重児を対象にDHM利用が予後に与える影響についても調査し、現在、解析中である。C) **本研究班データベース（DB）解析：**DBから極低出生体重児を抽出し、DHM利用による経腸栄養の標準化について検討した結果、生後早期からDHMを用いて経腸栄養を開始することは経腸栄養の早期確立ならびにカテーテル関連血流感染（CRBSI）の減少につながると考えられた。D) **NRNJ DBとバンクDBを用いた後方視的観察研究：**DHM利用児の情報を記録したDB（バンクDB）と日本で出生した極低出生体重児の長期予後を含めた出生前からのデータを集積しているNeonatal Research Network Japan（NRNJ）データの比較から、出生後24時間以内からDHMを用いて経腸栄養を開始することが、腸管栄養の早期確立および中心静脈栄養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。E) **DHMから人工乳に切り替える時期に関する検討：**極低出生体重児におけるDHMから人工乳への切り替え時期について検討した結果、中央値は修正34.6週で、人工乳への切り替えが遅いほど慢性肺疾患、治療を要する未熟児網膜症のリスク低下と関連し、壊死性腸炎も低下傾向を示した。

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にアンケートを行い、結果をまとめた。全国アンケート結果より、出産前にドナーミルクについて聞いたかったという声が多かった。母親としては、最初に児に与えるものは自分の母乳を望む声が多いこと、父親としては母親の負担軽減を重要視していた。ドナーミルクの安全性・品質管理についても不安を感じる家族は散見され、家族の不安や要望に応えられるように冊子をつくることを目的としていたが、上記エビデンスの創設が確立しておらず次期研究班の課題とする。

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。今年度は低温殺菌処理をしていない他の母親の母乳（もらい乳）に関する利用状況を調査した。2014年調査と比較して、もらい乳利用施設は減少していたが、5施設認められた。また、日本では新生児集中治療室（NICU）入院児を対象とした経腸栄養についてはガイドラインがなく、DHMの位置づけも決まっていないことから、現在全国のNICUに参考となるようNICU入院児の経腸栄養計画を作成中である。

運用方法の検討に資する情報収集：日本においてDHMを安全に安定して供給できる仕組みづくりを検討するための参考情報として、諸外国におけるDHMの位置づけや運用状況等について情報収集した。WHOから2024年にバンクの国際的ガイダンスが発行される予定であったが、引き続き準備中とのことである。また、今後、DHMが普及するにつれてDHMを無駄なく利用することが必要となる。当研究班で過去に作成したガイドラインでは、解凍後24時間以内に破棄することになっているが、例えば北米母乳バンク協会では48時間まで利用できることになっているため、本研究でも解凍後48時間での培養ならびに成分検査をおこなった。最終的にこの結果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。さらに、バンク利用施設にお

ける DHM の利用目的・利用状況・問題点並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<1500 g という回答が多かった。

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（在胎 28 週未満で出生した児）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“葉”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）を用いるよう日本及び諸外国の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。2024 年度は 1512 名の児が DHM を利用し、バンク利用施設数は令和 7 年 4 月末現在 115 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（分担研究者：和田友香、櫻井基一郎、田哲樹）：治療を要する未熟児網膜症（retinopathy of prematurity: ROP）ならびに慢性肺疾患（chronic lung disease: CLD、修正 36 週に診断）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治療を要する ROP、CLD、壊死性腸炎（necrotizing enterocolitis: NEC）の発生率及び在宅酸素療法（home oxygen therapy: HOT）の導入率、を後方視的に調査した。

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) 本研究班データベース（DB）解析（分担研究者：田啓樹、和田友香）：DB から極低出生体重児を抽出し、DHM 利用による経腸栄養開始時間と短期予後の関係を明らかにすることを目的とした。

D) バンク DB と新生児研究ネットワーク

（Neonatal Research Network Japan: NRNJ）

データとの後方視的観察研究（分担研究者：田啓樹、和田友香、櫻井基一郎）：日本における DHM 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を目的とした。特に、出生後早期に DHM を使用した場合の栄養確立および合併症への影響を NRN データと比較検討した。

E) DHM から人工乳に切り替える時期に関する検討（6）（研究責任者：水野克己）：極低出生体重児における DHM から人工乳への切り替え時期が、CLD、HOT、ROP、NEC 発症率に与える影響を明らかにすることを目的とした。さらに、施設ごとの切り替え時期の違いによる合併症率の差異も検討した。

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、谷有貴）：レシピエント家族を対象にアンケートを行った。レシピエント家族が安心して DHM を使用できるようにするためには、妊婦および妊娠可能な女性とその家族に対して母乳バンクおよび DHM に対する正確な情報を伝えることが重要である。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予定である。

社会への啓発に資する情報の整理（研究代表者：水野克己）：A) 安全性調査：もらい乳については、以前からも感染性の問題から使用されない傾向にはあるが、未だにもらい乳を利用している施設もあるため、もらい乳使用に関する調査を行った。2014 年におこなったアンケートでは 25%（32/126 施設）がもらい乳を利用していた（7）。2019 年には日本小児医療保健協議会栄養委員会より早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言が出された（3）。この提言の中で、母親の母乳が得られない、出ても児に与えられない場合には母乳バンクが提供するドナーミルクを与えるように推奨された。以前のもらい乳利用に関する調査から 10 年、そして、提言が出されてから 5 年が経過した段階において、日本の NICU で、どの程度、また、どのようにもらい乳が利用されているのかを明らかにすることを目的としてオンラインによるアンケートを行った（8）。

B) マニュアル作成：日本新生児成育医学会 医療の標準化委員会（JEBNeo）にて systematic review を用いて新生児栄養ガイドラインを策定する作業が進んでいる。全国の NICU に DHM を利用する際に、参考となることを目的として、NICU 入院児の経腸栄養マニュアルを作成した（現在投稿中）。ただし、心疾患合併や消化器疾患合併など、現状多くの DHM 利用施設で DHM の対象となっている児については JEBNeo の対象となっていないことに留意する必要がある。

運用方法の検討に資する情報収集（分担研究：宮田昌史）：ドナーミルク利用施設を対象とした実態調査をアンケートにて行った。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を明らかにすることを目的とした。

DHM に関する基礎研究（研究代表者：水野克己）：生後早期の超低出生体重児における使用量は少ないため、解凍後に破棄する DHM が少なくないため、48 時間まで利用できることは、破棄される DHM の減少につながる。当研究班で過去に作成したガイドラインでは、DHM は解凍後 24 時間以内に破棄することになっているが、例えば北米母乳バンク協会では 48 時間まで利用可能となっているため（9）、DM 解凍後 48 時間の利用可能性について検討した。DM 解凍後 24 時間と 48 時間における母乳成分（熱量、たんぱく質、脂質、炭水化物、Ca、P、亜鉛、分泌型 IgA 抗体、ラクトフェリン）を比較するとともに培養検査を行った。

B. 対象と方法 エビデンスの創出

データベースの欠損を減らす取り組みに時間を要したが、データベース登録状況は改善している。

A) ヒストリカルスタディ：

DHM を利用して経腸栄養を標準化している 6 施設（国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、藤田医科大学病院、奈良県立医科大学病院、長野県立こども病院、昭和大学病院）において、DHM を利用し始める前と後で経腸栄養の確立までの日数ならびに在宅酸素療法を要する割合に対する介入の効果を評価するため、介入前後を主な説明変数とし、出生体重および在胎日数を共変量として調整し、6 施設を考慮した 2 つの統計モデルを用いて解析を行った。

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。調査項目に栄養管理に関する項目を新たに追加し、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、胎便関連性イレウス、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をリストアップ。
- 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 7 年夏頃に解析が終了する予定である。

C) 本研究班データベース (DB) 解析：

DHM 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。

D) NRNJ DB とバンク DB を用いた後方視的観察研究：

極低出生体重児および超低出生体重児を対象に、DHM 使用群と非使用群で腸管栄養確立までの期間、中心静脈栄養期間、および NEC、CLD、HOT、ROP の発症率を比較した。

E) DHM から人工乳に切り替える時期に関する検討：

2018 年 2 月～2022 年 11 月のバンク DB から抽出された 1,895 例のうち、重要変数（CLD、HOT、ROP、NEC）のデータが完全な 744 例を解析対象とした。出生 24 時間以内に経腸栄養を開始した極低出生体重児（VLBW 児）が対象で、重篤な先天性疾患（心疾患、消化管奇形など）のある児も含めた。DHM 終了後の修正在胎週数（PMA）での人工乳開始時期と合併症発生率の関連を、単変量・多変量ロジスティック回帰解析で評価した。さらに、施設ごとの早期人工乳導入の割合に基づきクラスター解析を行い、複数施設間での違いを検討した。共変量として出生週数、出生体重、DHM 終了日齢を調整因子として組み込

んだ。

レシピエント家族への支援に資する資材の作成

2019 年 7 月以降に日本母乳バンク協会あるいは日本財団母乳バンクから提供された DHM を使用した児の母親および父親を対象とした。対象者へは日本母乳バンク協会および日本財団母乳バンクの会員 95 施設を通じて研究参加を依頼した。アンケートへの回答は無記名でインターネット上の回答フォームに記入する方式とした。本研究について文書で説明を実施し、十分な理解の上、本人の自由意思によりアンケートへの回答を依頼した。アンケート内の同意欄への記入をもって研究参加への同意とした。調査期間は 2024 年 3 月 11 日から 9 月 30 日であった。アンケート内容（別添 1 および 2）は先行研究の調査内容を基礎に、東京都立小児総合医療センター心理福祉科に所属する臨床心理士・公認心理師の助言を加味し決定した。昨年度の報告書に記載したものから変更はない。本研究は東京都立小児総合医療センターの研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

社会への啓発に資する情報の整理

安全性調査：新生児医療連絡会に所属する NICU 代表者に新生児医療連絡会事務局からアンケートの協力依頼をメールにて送付した。メールには Google フォームで作成されたアンケートの URL がつけられている。なお、本調査は昭和大学病院人を対象とする研究等に関する倫理委員会の承認を得ている。

マニュアル作成：今回、NICU 入院児に対する経腸栄養の報告ならびに米国の Neonatal Nutrition 3rd edsなどを参考にして、NICU 入院児の経腸栄養計画を作成した。

運用方法の検討に資する情報収集

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。

DHM に関する基礎研究：

40 人のドナーから提供された個別の DHM サンプルは、冷蔵庫内で一晚解凍され、その後直ちに 24 時間後および 48 時間後に分析された。サンプルは羊血寒天培地に播種され、35° C で 48 時間培養し、細菌増殖を評価した。マクロ栄養素、ミクロ栄養素、および免疫関連物質（sIgA およびラクトフェリン）は、専用の分析装置および ELISA キットを用いて測定した。サンプルの pH は、卓上型 pH 分析装置を用いて 24 時間後および 48 時間後に測定した。

C. 研究結果

エビデンスの創出

A) ヒストリカルスタディ :

対象者数は DHM 導入前 411 名、導入後 445 名であった。

経腸栄養の確立：施設を固定効果として調整した線形回帰モデルにおいては、DHM を利用し始めた post 群は利用し始める前の pre 群と比較して、経腸栄養の確立が平均 4.4 日有意に早い結果が得られた ($\beta = -4.37, p < 0.001$)。出生体重および在胎日数もいずれも有意な負の関連を示し、より大きく・より成熟した児ほど早期に経腸栄養が確立していた。

次に、施設間のばらつきをランダム効果として扱った混合効果モデル (linear mixed-effects model) においても、post 群では pre 群と比較して平均 4.5 日早く経腸栄養が確立され ($\beta = -4.50, p < 0.001$)、介入の効果は出生体重・在胎期間および施設差を調整した後でも統計的に有意であった。

これらの結果より、本介入は交絡因子と施設差を考慮した上でも、経腸栄養の確立を有意に早める効果を有することが示された。

HOT : HOT 導入に関連する因子を検討するため、pre/post、6 つの施設、出生体重、在胎日数を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、出生体重は HOT 導入と有意な負の関連を示し ($OR = 0.997, p < 0.001$)、出生体重が増加するほど HOT の導入リスクは低下していた。一方、pre/post 群の比較では有意な差は認められなかった ($OR = 0.72, p = 0.24$)。施設および在胎日数についても有意な関連はみられなかった。

なお、症例数が 5 例と極端に少ない国立成育医療研究センター、および post 群における HOT 導入率が他施設と比べて著しく高かった奈良県立医科大学附属病院 (18.8%) は、解析結果に大きな影響を及ぼしていることが考えられた。このため、両施設を除外し、残りの 4 施設に限定して解析を行ったところ、post 群では pre 群に比べて HOT 導入のオッズが有意に低下していた

($OR = 0.48, 95\% \text{信頼区間: } 0.25-0.92, p = 0.030$)。施設を固定効果として調整したモデルでは介入効果は有意ではなかったが、感度分析では有意な効果が示された。この差異は、除外した 2 施設がそれぞれ極端に高い HOT 率あるいは症例数の著しい少なさを有しており、全体の推定を歪めていた可能性があると考えられた。

NEC: 多変量ロジスティック回帰分析では、介入後群において NEC 発症リスクが低下する傾向が認められたものの、統計学的有意差には至らなかった ($OR = 0.23, 95\% \text{ CI: } 0.05-1.03, p = 0.069$)。

一方、ベイズロジスティック回帰分析では、介入効果の事後平均は -1.38 であり、95%事後信用区間は $-2.99 \sim 0.007$ であった。これにより、NEC 発症のオッズが介入により減少した確率は 97.5%以上と推定された。

感度分析として、症例数が極端に少ない国立成育医療研究センターを除外し、同様のベイズモデルを再実施したところ、介入群 (post) は対照群 (pre) と比較して NEC 発症のオッズが引き続き低下する傾向を示した (事後平均 = $-1.32, 95\% \text{事後信用区間: } -2.95 \sim 0.078$)。

この結果は、NEC 発症リスクの低下という推定が成育の影響を除外しても概ね維持されており、本モデルの頑健性を支持するものであった。

B) 日本小児科学会ハイリスク新生児調査 :

数施設において倫理審査に時間がかかったため、データがすべて集まったのが 2025 年 2 月であり、現在、データ解析中である。現時点で報告できる内容としては母親の母乳が得られるようになるまでの栄養方法別の NICU 入院中死亡率では、人工乳を利用した児では 11.9%で、ドナーミルクを利用した児は 9.7%であったが、統計学的有意差はなかった。

C) 本研究班データベース (DB) 解析 :

2023 年 12 月末までに 1,425 例 (男児 735 例、女児 690 例) が登録されており、そのうち 93% (1,324 例) が VLBW 児であった。対象児の中央値は在胎 28 週 3 日、出生体重 1017g であった。DHM 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。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中心静脈栄養 (TPN) の期間が短く、有意差が認められた。また出生後 24 時間以内に DHM を使用した群では、中心静脈カテーテル関連血流感染症 (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。

D) NRNJ DB とバンク DB を用いた後方視的観察研究 :

出生後 24 時間以内に DHM を開始した群では、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 ($P < 0.01$)。E) DHM から人工乳に切り替える時期に関する検討 :

人工乳導入の中央値は修正 34.57 週 (IQR 31.36-37.29 週) であった。在宅酸素療法を必要とした児は 744 例中 105 例 (14.1%) であった。単変量解析では人工乳への切り替えが遅いほど HOT リスクが低下したが ($OR = 0.930, p = 0.006$)、多変量解析では有意差を認めなかった。

慢性肺疾患と診断されたのは 399 例 (53.6%) であった。人工乳への切り替えが遅いほどリスクが低下し ($p = 0.001$)、特に修正 34 週以降で顕著に低下した。治療を要する未熟児網膜症は 83 例 (11.1%) で認めた。修正 32-34 週での導入は治療を要する未熟児網膜症リスクの有意な低下と関連した (OR 0.305)。壊死性腸炎は 16 例 (2.02%) で認めた。修正 34 週以降に人工乳への切り替えをすることでリスクが低下する傾向を認めた ($p = 0.0504$)。施設分析では人工乳への切り替え時期が遅い施設では HOT および CLD の発生率が低い傾向を認めた。

レシピエント家族への支援に資する資料の作成

レシピエント家族からは、出産前にドナーミルクについて聞いたかったという声が多かった。母親としては最初に児に与えるものは自分の母乳を望む声が多いこと、父親としては母親の負担軽減を重要視していた。ドナーミルクの安全性・品質管理についても知りたいという希望が多くみられた。

社会への啓発に資する情報の整理

安全性調査：

130 施設から回答を得た。

1) もらい乳を使っていると回答した施設は 5 施設 (3.8%:5/130) であった。
2) 母乳バンクは必要だと思うと答えた施設は 128 施設 (98.5%:128/130) であり、2 施設が“いいえ”回答した。“いいえ”と回答した施設は、どちらも地域周産期母子医療センターであった。

3) もらい乳を利用している 5 施設への質問
もらい乳を与えた患者とドナーに関する情報を保管しているか (トレース可能な仕組みか) について、3 施設が“はい”、2 施設が“いいえ”と回答した。

もらい乳を利用する基準については、5 施設すべてで、在胎週数、出生体重を選択していた。その他の理由に 3 施設が重症先天性心疾患と、2 施設が消化管疾患と記載していた。

もらい乳を利用する際に低温殺菌などの処理を行っているかについては、全施設行っていないかった。

もらい乳使用の同意が得られなかった場合の代替栄養剤として、経腸成分栄養剤 (エレナール P) を使用している施設が 2 施設、調整粉乳 (MA-1・低出生体重児用調製粉乳含む) を使用している施設は 5 施設であった。

もらい乳を使うことが倫理審査で承認されているかという質問に対しては、3 施設では承認あり、2 施設は承認なしでもらい乳を利用していたという回答を得た。

もらい乳を使う場合、代諾者に文書で同意をと

っているかについては、4 施設が“はい”と回答していた。

運用方法の検討に資する情報収集

71 施設から回答を得た (71/105:68%)。2022 年にドナーミルクを利用しはじめた施設が最も多かった。入院食事療養費を算定している施設は 36 施設 (52%) と約半数であった。同意は主治医が文書でとることが多く、家族から拒否される施設も一定数あったが、まったく拒否されない施設が 57 施設 (57/69:82.6%) であった。ドナーミルクの対象としては早産・極低出生体重児以外にも消化器外科疾患、心疾患の外科手術前後、ミルクアレルギーなどを合併した児も含まれていることがわかった。ドナーミルクを終了する時期は修正週数 (32・34 週など)、経腸栄養確立 (100ml/kg/d) などが挙げられた。

DHM に関する基礎研究：

DM 解凍後 48 時間の利用可能性について
マクロ栄養素、ミクロ栄養素、免疫関連物質には、時間経過による有意な変化は認められなかった。平均 pH は 24 時間後の 7.047 から 48 時間後には 7.102 へとわずかに上昇した。解凍後 24 時間および 48 時間のサンプルからは細菌の増殖は検出されなかった。この結果より、北米と同様に解凍後 48 時間まで利用可能と考えられる (10)。

D. 考察

本研究班の目的である「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」ために、まず、DHM 利用による効果を検証した。結果として、生後 24 時間以内に DHM を用いて経腸栄養を開始することで、経腸栄養の確立までの期間短縮ならびに壊死性腸炎罹患率が低下し、在宅酸素療法を要する症例が減少すること、カテーテル関連血流感染症が減少することが示された。DHM 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。生後早期からの経腸栄養を実践するために以前はもらい乳を利用していた。2014 年のアンケート結果では、もらい乳を利用する施設は 32 施設あり、回答した施設の 25%

(32/126) に相当した (7)。この 10 年で大きく減少していたが、引き続き利用していると回答した施設が 3.8% (5 施設) だった。母乳を冷凍保存しても、サイトメガロウイルスの感染性があり (11)、また、もらい乳による ESBL 産生大腸菌のアウトブレイクの報告もある (12)。母乳バンクにおけるトレーサビリティは品質を維持し、安全性を確保するために極めて重要である (13,14)。日本の母乳バンクでは、将来、母乳を介して感染する病原体が見つかったときに調査できるようドナーミルクは 20 年間保存している。倫理審査の必要性に関しては、少なくとも

ドナーミルクを利用し始める段階では substances of human origin (人由来成分) を与えることから多くの施設で倫理的な審議が必要と考えられる。ドナーミルク利用が定着し、通常診療と認められた施設においては倫理審査の継続は不要となる場合も少なくない。

早期から DHM を用いて経腸栄養を開始することには海外からも利点が報告されているが、DHM から人工乳に切り替える時期についてはこれまで検討されていない。極低出生体重児における DHM から人工乳への切り替え時期が修正 34 週以降であると、CLD、HOT、NEC リスクを低減する可能性が示され、米国の NICU における実践と一致する結果となった。また、DHM 使用が限定的な日本において NICU 入院児を対象とした経腸栄養マニュアルの作成が重要と考えられた。

DHM の普及においては、レシピエント家族の思いを尊重することも欠かせない。ほかの女性の母乳を与えられることに抵抗を感じながらも、DHM 使用後の感想としては使ってよかったという回答が大半を占めていた。安心して DHM を利用できるよう妊娠中から周知することが重要と考えられる。DHM 利用に伴うエビデンスに加えて、DHM の安全性や実際に利用した家族の気持ちなども含めて冊子を作成し産科施設に配布できるようにしたい。同時に、医療機関における倫理審査と年間契約費の捻出などのバンク利用の障壁に対しても解決に取り組む必要があると考えられた。

さらに、これらの結果が実るとき、DHM の利用は大幅に増加すると予測されたため、今後 DHM の有効利用についても検討しておく必要がある。今回の検討では、解凍後に冷蔵保存された PDHM は、48 時間まで無菌性が保たれ、成分濃度も維持されることが示された。現在の 24 時間後の PDHM 廃棄を見直し、PDHM の使用期限を 48 時間に延長することで、資源の有効活用が可能となる。

まとめ

DHM を用いた生後 24 時間以内の経腸栄養開始は極低出生体重児において利点があり、また、修正 34 週以降までは人工乳を使わないようにすることを標準化することが望まれる。現状では、経腸栄養管理について施設間差が大きく、本研究班のエビデンスを活用し、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。また、社会全体に母乳バンクの意義・DHM の完全管理についてわかりやすく説明していくことも併せて必要と考えた。NICU 入院児の経腸栄養計画については本研究班で作成し、現在投稿中である。

<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. Mizuno K. The Impact of Timing for Initiating Formula Feeding on the Short-term Prognosis of Very Low Birth Weight Infants *Global Pediatrics* in print
7. Mizuno K, Sakurai M, Itabashi K. Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists. *Pediatr Int* 2014;57:639-644
8. 水野克己、和田友香、宮田昌史、谷有貴、櫻井基一郎、新藤潤 NICU における“もらい乳”使用に関する調査 *母乳哺育学会誌* in print
9. The HMBANA guidelines issued in 2019 (Best Practice for Expressing, Storing and Handling Human Milk, 2019)
10. Mizuno K, Takayama K, Tanaka M, et al. Effect of thawing on donor human milk composition at 24 and 48 hours. *J Hum Lact* in press
11. Maschmann J, Hamprecht K, Weissbrich B, et al. Freeze-thawing of breast milk does not prevent cytomegalovirus transmission to a preterm infant. *ADC Fetal Neonatal ed.* 2006;91(4):F288-290
12. Nakamura K, Kaneko M, Abe Y, et al. Outbreak of extended-spectrum *b-lactamase* producing *Escherichia coli* transmitted through breast milk sharing in a neonatal intensive care unit *J*

- Hosp Inf 2016;92:42-4
13. PATH. A Guide for Track and Trace Documentation. Integrated Maternal and Child Health and Development.
<https://www.path.org/who-we-are/programs/maternal-newborn-child-health-and-nutrition/strengthening-human-milk-banking-resource-toolkit-5/>
(2025 年 5 月 11 日 確認)
 14. Arslanoglu S, Moro GE. Quality standards for human milk banks *World Rev Nutr Diet*. 2021;122:248-264