

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10193

研究課題名(和文) 超早産児に対する早期強化母乳栄養の効果に関する検討

研究課題名(英文) The effects of early human milk fortification on extremely preterm infants

研究代表者

板橋 家頭夫 (Itabashi, Kazuo)

昭和大学・医学部・名誉教授

研究者番号：00223074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：強化母乳栄養(HMF: human milk fortification)は早産児に対する標準的な栄養管理であるがNICU入院中の発育遅滞を予防することができない。近年、生後早期からのHMF(early HMF)の安全性や有効性が諸外国から報告されているが、わが国におけるエビデンスは十分ではない。Early HMFと従来のHMFの効果と安全性を比較することを目的としたランダム化比較試験を行った。両群間の比較において、経腸栄養確立および静脈栄養離脱までの日数に差は認められず、early HMFはfeeding intoleranceを増加させることなく安全に実施可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、早産児に対する出生後早期からの母乳強化療法の安全性が確認された。単施設研究であることから、今後さらなる症例の集積が必要ではあるが、従来よりも積極的な経腸栄養管理が実現すれば、早産・低出生体重児の成長や発達予後のより一層の向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：Although human milk fortification (HMF) is the standard nutritional management for preterm infants, it currently does not prevent extrauterine growth restriction during NICU admission. We conducted a randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of early HMF with those of conventional HMF (delayed HMF). Comparison between the two groups showed no difference in the number of days to establish enteral nutrition or to wean from parenteral nutrition, indicating that early HMF can be safely implemented without increasing feeding intolerance. On the other hand, there were no differences in outcomes such as anthropometric measurements at NICU discharge or developmental delay at the modified 18-month age point.

研究分野：新生児学

キーワード：早産児 低出生体重児 母乳強化療法 経腸栄養 栄養

## 1. 研究開始当初の背景

近年の周産期医療の進歩に伴い、出生体重 1,500g 未満の極低出生体重児の救命率は劇的に向上しているが、生存した児の神経学的予後や精神運動発達の向上は生存率ほどはかばかしくない。我々が行った国内調査では、在胎 28 週末満で出生した超早産児の多くは、予定日(修正 40 週頃)になっても体格が胎児発育に追いつかない子宮外発育不全(EUGR: Extruterine growth restriction)の状態であり、生後早期の栄養摂取量の不足が関与している。EUGR は成長遅滞のみならず、発達遅滞や脳性麻痺などの神経学的異常とも関連しており、EUGR の回避が重要な栄養管理の指標となっている。

現在、ERGR を回避すべく、出生後 24 時間以内からの積極的栄養管理(EAN: early aggressive nutrition)及び強化母乳栄養(HMF: human milk fortification)が行われている。EAN とは、具体的には出生当日からアミノ酸を中心とした静脈栄養を行うとともに、母乳による超早期授乳(MEF: minimal enteral feeding)を行う方法である。また母乳強化栄養とは、栄養の主体が静脈栄養から経腸栄養に切り替わる過程で、母乳のみでは不足する栄養成分を、母乳強化パウダーを添加することで補う方法である。EAN と HMF は超早産児の標準的な栄養管理法であり、出生体重復帰日齢の短縮など一定の効果が得られているが、現状では EUGR の予防効果は不十分である。この要因には 母乳中の栄養成分(おもに蛋白質)の変動や個体差による栄養摂取量の不足、および HMF の開始時期が遅いことによる栄養摂取量の不足とそれに伴う出生体重復帰日齢の遅延が挙げられる。当施設では母乳の成分分析を行い、母乳中成分の個体差により HMF を行っても蛋白質が不足する場合にさらに蛋白質の添加を行う方法 targeted HMF について検討を行っている。その結果、targeted fortification は極低出生体重児に対して壊死性腸炎などの有害事象を増加することなく安全に実施可能であり、従来の HMF に比べて NICU 入院中の成長に対して効果があることが示唆されている。

しかしながら targeted fortification は静脈栄養から離脱した後の慢性期の栄養管理であり、超早産児の神経学的予後に最も密接に影響する生後 1 週間の蛋白摂取量を増加させる効果は期待できない。出生後の体重減少を最小限とし出生体重復帰日齢を短縮させるためには、理論上 EAN とともに可能な限り早い段階で HMF を開始すること(early HMF)が望ましい。

強化された母乳は、母乳単独に比べて浸透圧が高いことから、極低出生体重児に対して早い段階で投与することにより、壊死性腸炎のリスクが高まるとして、わが国のみならず諸外国でも授乳量が 100ml/kg 以上を超えた時点から開始されてきた(delayed HMF)。最近報告された無作為比較対照試験では、early HMF は安全に実施できること、および生後 4 週間までの累積蛋白質摂取量(推定値)は delayed HMF に比べて有意に高値であった。しかしながら、成長率は delayed HMF に比べて高い傾向にあったものの、有意な差は認められなかった。この理由として、これら 2 つの検討では母乳の成分分析が行われておらず、成長に対する効果が明らかでなかった原因として、母乳中の蛋白質濃度の個体差に由来すると推測される。

## 2. 研究の目的

当施設では母乳成分分析を極低出生体重児の栄養管理の一環として日常的に行っている。本研究では、母乳成分分析の結果に基づく targeted HMF により母乳成分の個体差を最小限にしたうえで、early HMF と delayed HMF の成長に対する効果と安全性を比較検討することを目的とする。具体的には、出生体重 1,500g 未満の極低出生体重児を対象とし、母乳による授乳量が 20ml/kg/day に達した時点母乳強化パウダーHMS-2® (森永乳業)の添加を開始する early HMF 群と授乳量が 100ml/kg/day に達した時点で添加を開始する delayed HMF 群の 2 群に無作為に分け、修正 37 週までの児の成長および安全性を比較検討する。

## 3. 研究の方法

平成 29 年 12 月から令和 3 年 3 月までに当施設に入院した出生体重 1,500g 未満の児 55 例を対象とした。対象者は NICU 入院 48 時間以内に、在胎期間(28 週末満・28 週以降)、SGA の有無、性別を考慮し、両群が均等になるように web 上の無作為割付システム(ムジンワリ)を用いて以下の 2 群に振り分けた。

Early HMF 群: 日齢 3 以降かつ母乳による経腸栄養が 20mL/kg/日に達した時点から標準濃度(母乳 30mL に対して 1 包)で HMS-2 添加を開始した。静脈栄養は経腸栄養が 120~140mL/kg/日に到達した時点で終了した。この時点から少なくとも 24 時間観察をした後、targeted HMF に移行した。

Delayed HMF 群：母乳による経腸栄養が 100mL/kg/日に到達した時点から標準濃度(母乳 30mL に対して 1 包)で HMS-2 添加を開始した。静脈栄養は経腸栄養が 120 ~ 140mL/kg/日に到達した時点で終了した。この時点から少なくとも 24 時間観察をした後、targeted HMF に移行した。

Targeted HMF は強化母乳による授乳量が 120 ~ 140ml に到達し静脈栄養が終了となった時点から児の状態に異常が無いことを 24 時間以上確認後より開始した。具体的には昭和大学小児科が所有している母乳分析器(MIRIS 社製)を用いて解凍した母乳の栄養成分を分析し、HMS-2 を添加した強化母乳の栄養摂取量が 4g/kg/day を下回る場合には不足分の蛋白質を添加した。なお添加した蛋白質は乳清蛋白質 Lacprodan DI-9224®(Arla Foods IngredientsGroup 社製)であり、細菌の混入がなく、添加による浸透圧上昇が許容範囲内であることを先行研究で確認した。

#### 4 . 研究成果

研究期間中に当院 NICU に入院した出生体重 1,500g 未満の児 55 例を対象とし、early HMF 群 (26 例) と delayed HMF 群 (29 例) の 2 群に無作為に割り付けた。在胎期間中央値は early HMF 群で 28.9 週、delayed HMF 群で 29.6 週、出生体重中央値は early HMF 群 1219g、delayed HMF 群 1103g、出生体重 SD スコア中央値は early HMF 群 -0.74、delayed HMF 群 -1.12 であり、いずれも 2 群間に差は認められなかった。

HMF 開始日齢の中央値は early HMF 群で日齢 7(範囲 4-17)、delayed HMF 群で日齢 9(範囲 5-22)であり、early HMF 群で有意に早かった( $p < 0.001$ )。経腸栄養が確立した日齢(日齢 10 vs 日齢 9)および静脈栄養から離脱した日齢(両群とも日齢 12)は 2 群間で差は認められなかった。

壊死性腸炎を発症した児はおらず、慢性肺疾患 (8% vs 7%)、未熟児網膜症 (3.8% vs 6.9%) などの罹患率に差は認められなかった。予定日(修正 40 週)前後の体格評価では、体重 (34.6% vs 20.7%)、身長 (57.7% vs 69.0%)、頭囲 (11.5% vs 0%) の EUGR 発生率に差は認められなかった。修正 1 歳半時点での発達遅滞(発達指数 70 未満)の発症率に差はなかった。

本結果により、early HMF が feeding intolerance を増加させることなく、安全に実施可能であることが示唆されたが、児のアウトカムに差は認められなかった。近年、経腸栄養プロトコルを標準化することが児の発育不全や合併症罹患率を減少させることが報告されている。本研究では両群ともに栄養管理プロトコルが標準化されていることによって児のアウトカムが向上し、2 群間のアウトカムに差が生じにくかった可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 板橋 家頭夫	4. 巻 33
2. 論文標題 超早産児の栄養管理	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 With NEO	6. 最初と最後の頁 106-112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木学、村瀬正彦、板橋家頭夫、水野克己
2. 発表標題 蛋白個別強化を行った新生児の体格とバイオマーカーに関する検討
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岡大志朗、中野有也、及川洸輔、江畑晶夫、杉下友美子、水越曜子、浅井秀幸、寺田知正、城所励太、清水武、長谷部義幸、宮沢篤生、藤井隆成、水野克己、板橋家頭夫
2. 発表標題 早産児の予定日周囲の体組成（第1報）正期産児との比較
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中野有也、山岡大志朗、江畑晶夫、及川洸輔、杉下友美子、水越曜子、浅井秀幸、寺田知正、城所励太、清水武、長谷部義幸、宮沢篤生、藤井隆成、水野克己、板橋家頭夫
2. 発表標題 早産児の予定日周囲の体組成（第2報）体組成を推測するために有用な指標の検討
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮沢篤生、鈴木学、長谷部義幸、中野有也、板橋家頭夫
2. 発表標題 超低出生体重児に対する早期母乳強化(early HMF)の一例
3. 学会等名 第54回日本周産期新生児医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 板橋家頭夫
2. 発表標題 早産低出生体重児の栄養管理 - 現状と展望 -
3. 学会等名 第18回新生児栄養フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuo Itabashi
2. 発表標題 Nutritional Management of Very Preterm Infants
3. 学会等名 31th Congress of Korean Society of Perinatology (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	宮沢 篤生  (Miyazawa Tokuo)	昭和大学・医学部小児科学講座・准教授  (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------