

演題：ピル内服による、血色素量（Hb）、血清フェリチン値（Fer）及び血小板数（PL）への影響

演者：堺市 荒木肛門科(旧荒木産婦人科肛門科)

荒木常男

目的：中用量ピルの長期使用による、血色素量、血清フェリチン、血小板数への影響を知る。

# 利益相反状態の開示

今回の報告に関連して、開示すべき利益相反状態は  
ありません。

2022年6月19日

第146回近畿産科婦人科学術集会

堺市 荒木肛門科(旧荒木産婦人科肛門科)

荒木常男

# 目次

- **1.対象並びに検査方法**
  - 1) 検査期間
  - 2) 対象4群の特性
  - 3) 使用した3種類のピルの特性、使用期間平均
  - 4) 臨床検査方法
  - 5) 統計処理方法
- **2.結果（閾値設定の過少症・過多症の発生率比較と、平均値比較と）**
  - 1) 血色素量につき
  - 2) 血清フェリチン値につき
  - 3) 血小板数につき
  - 4) 総括的評価（有意水準5%で）
  - 5) ピル内服6日後、血栓症を発症した自験例（治療的ピル処方落とし穴（症例反省））
- **3.結論**

# 対象並びに検査方法 1.

1) 期間：2016年10月から2020年8月。 3年10カ月。

Fer測定法の変更により、ふたつの期間に区別集計。

**\*Abbott 法**アーキテクト・フェリチン（アボットジャパン合同会社）

**期間：2016.10.1-2019.3.31**

**\*Fuji法** ルミパルスプレスト・フェリチン（富士レビオ）

**期間：2019.4.1-2020.8.31**

## 対象並びに検査方法 2.

\*この研究は、前方視的なものでなく、通院患者のいくつかの検査値を後方視的に集計したものです。また、本研究は対応する婦人例らの、ピル内服前後のいくつかの検査値を集計して、変化を観察したもの（縦断的研究）ではなく、ピルを内服していない、3群の婦人例らとの比較を行ったもの（横断的研究）です。

# 対象並びに検査方法 3. (4群の定義)

群名	特性	例数	実人数
OC群	ピル内服2カ月以上使用	155	
PR群	妊娠初期	208	
RE群	非妊娠・ピル非内服で49歳以下	115	
ME群	非妊娠・ピル非内服で50歳以上	129	
ALL		607	453

## 対象並びに検査方法 5. (使用ピル)

薬品名	Ab法群例	Fu法群例	合計例
ソフィア配合錠	51	2	53
プラノバル配合錠	25	59	84
トリキュラー28	12	6	18
合計 例	88	67	155
ミレーナ52mg	10	11	21

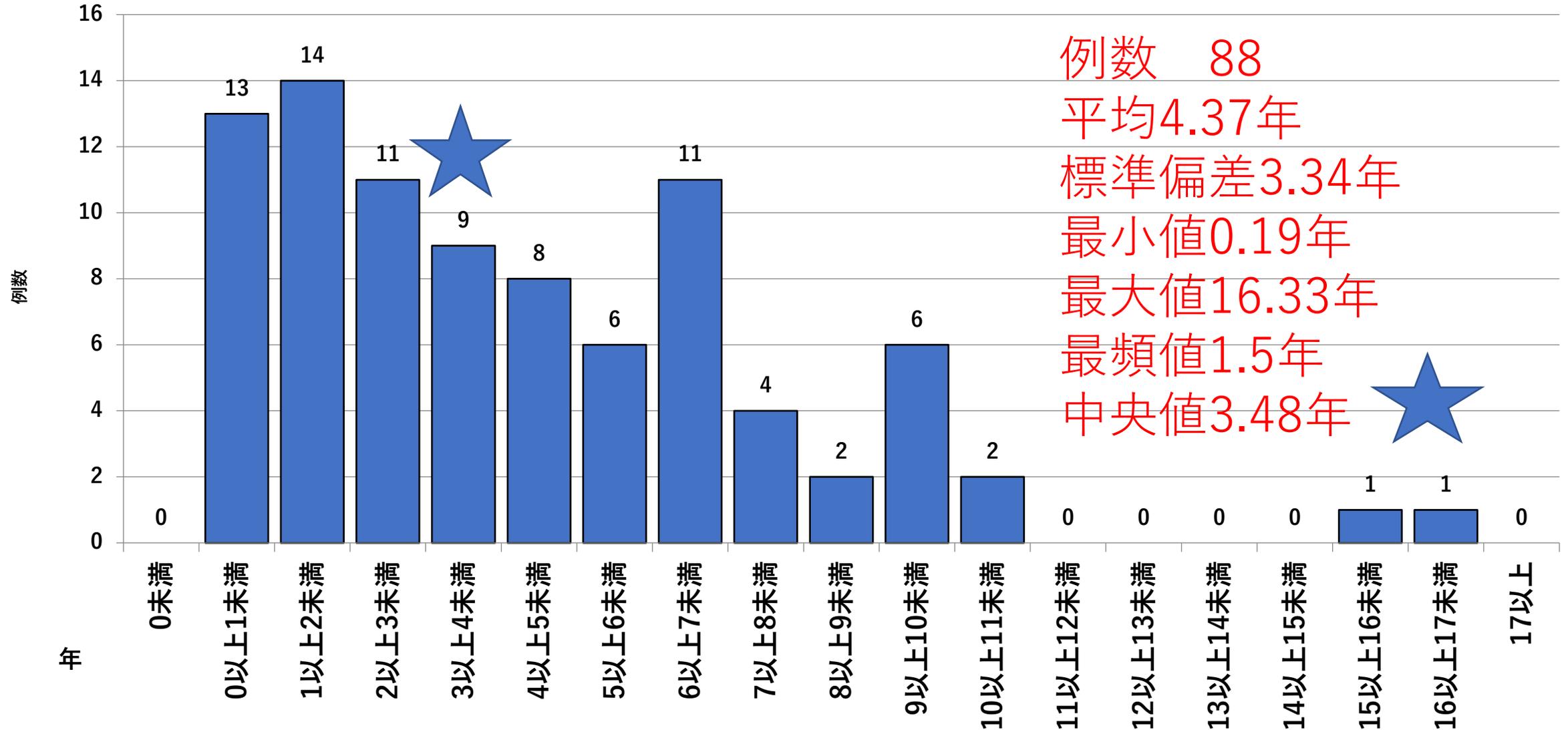
# 対象並びに検査方法6.：当院使用していたピル3種類

ソフィア配合錠   プラノバル配合錠  
トリキュラー28



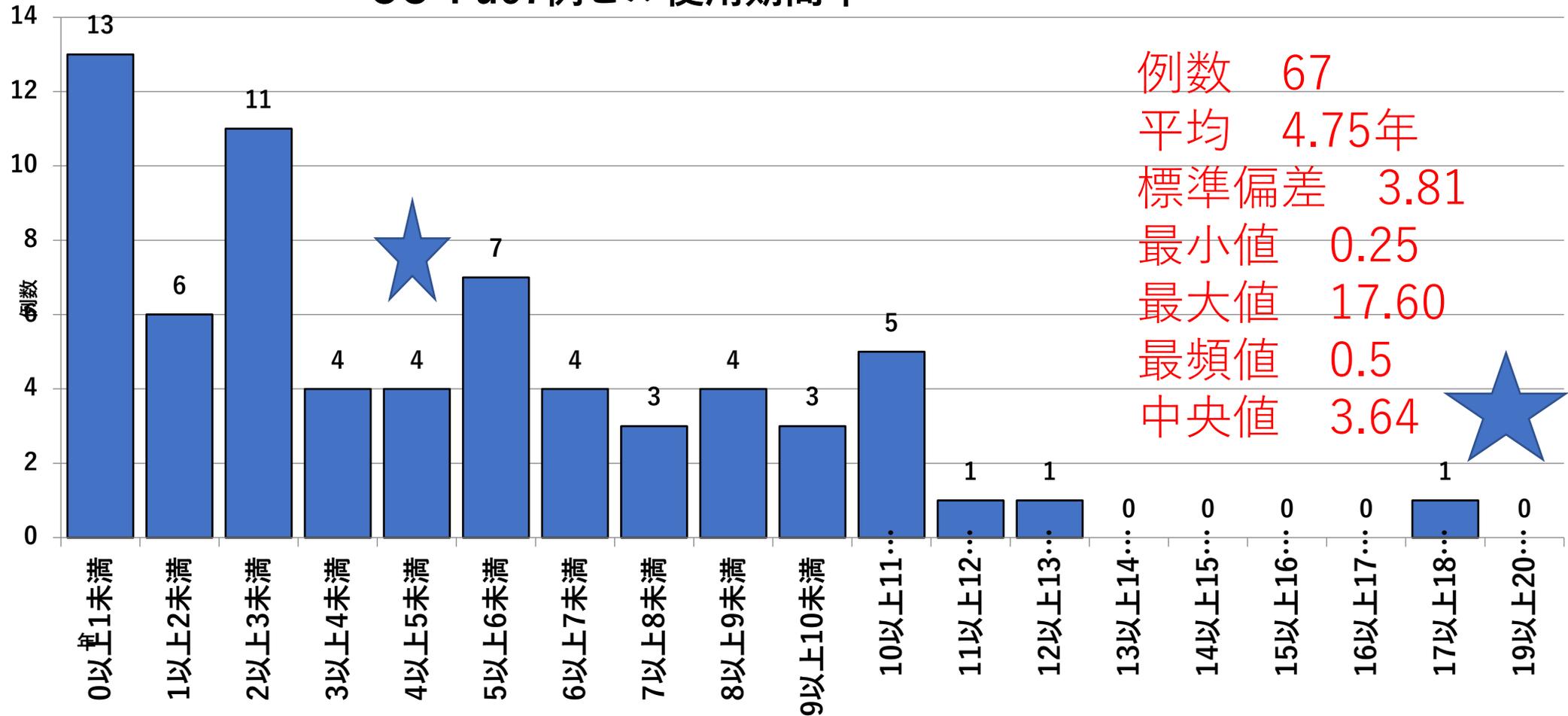
# 対象並びに検査方法 9. (ピル使用年数)

OC\*Ab88例ピル使用期間年



# 対象並びに検査方法 10. (ピル使用年数)

OC\*Fu67例ピル使用期間年



# 対象並びに検査方法 11.

測定対象物質	採血容器	検査法	分析装置	検査試薬	基準値 (婦人)
血色素量 (hemoglobin)	血球容器 EDTA2K入 り(血液2ml)	イミダ ゾール法	セルダイン・サファイア (アボットジャパン株式会社)	希釈シース液 (アボットジャ パン株式会社)	11.3~15.2g/dl
血小板数 (platelet)	血球容器 EDTA2K入 り(血液2ml)	<b>レーザー 光学法</b>	セルダイン・サファイア (アボットジャパン株式会社)	希釈シース液 (アボットジャ パン株式会社)	13~36.9 ( $\times 10^4 \mu\text{L}$ )
血清フェリチン (ferritin)	一般容器 (血液2ml)	CLIA (化 学発光免 疫測定 法)	ARCHITECTアナライザー (アボットジャパン合同会社) (2016.10.1~2019.3.31)	<b>アーキテクト・ フェリチン</b> (アボットジャ パン合同会社)	中央値：39.42 95%範囲： 4.63~204.0(ng/mL)
血清フェリチン (ferritin)	一般容器 (血液2ml)	CLEIA (化学発光 酵素免疫測 定法)	ルミパルスL2400 (2019.4.1~2020.8.31)	<b>ルミパルスプレ スト・フェリチン</b> (富士レビオ)	3.6~114(ng/mL)
血清鉄	一般容器 (血液2ml)	Nitroso- PSAP法	2016/10/1：日立7700、 2020/8/31：日立 LABOSPECT008 $\alpha$	クイックオート ネオFe(株式会社 シノテスト)	48~154( $\mu\text{g/dL}$ )

対象並びに検査方法 13.

過少症、過多症の閾値

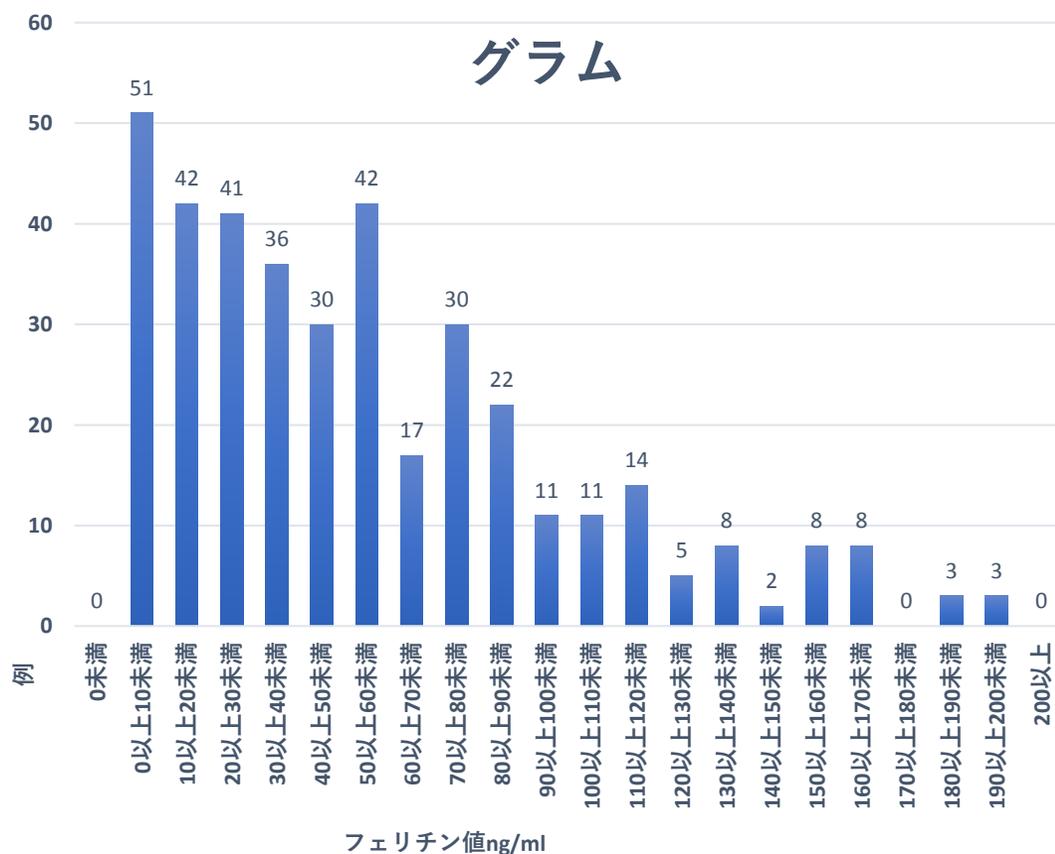
検査値（単位）	日本語	日本臨床（委託先検査所）基準値	検査キット説明書	筆者採用の数値	参照：日本人間ドック学会 <sup>1</sup> 2022
血色素量 Hemoglobin g/dL	多血症			<b>16以上</b>	16.1以上
		11.3～15.2 (g/dL)			
血清フェリチン Serum ferritin ng/mL	貧血			<b>12未満</b>	11.0以下
	フェリチン増加症	4～87(ng/mL)	アーキテクト・フェリチン :4.6～204.0	<b>200以上</b>	250以上（日本鉄バイオサイエンス学会 <sup>3</sup> 2009）
		3.6～114.0(ng/mL)	ルミパレスト・フェリチン :3.8～123.1	<b>150以上</b>	
	フェリチン減少症			<b>10未満</b>	12未満（日本鉄バイオサイエンス学会 <sup>3</sup> 2009）
血小板数 platelet count ×10 <sup>4</sup> /μL	血小板増加症			<b>40以上</b>	40.0以上
		13.0 36.9(×10 <sup>4</sup> /μL)	～		
	血小板減少症			<b>10未満</b>	9.9以下

# 対象並びに検査方法 14.

- 統計処理方法
- Statistical analysis 症例登録はデータベース・ソフトのfile maker pro(version8)を使用し、検査項目の平均値、標準偏差を求めた。
- ヒストグラムなどのグラフ作成、平均値差の t 検定（すべて対応無し  
の両側検定）、発症率の  $\chi$  二乗検定、母平均値の95%信頼区間計  
算には、Microsoft Excel(version 2016)を使用した。
- 有意水準は5%で有意差判定を行った。
- 血清フェリチン値の度数分布図は正規分布から、かなりかけ離れて  
いるので、上限基準値を越す症例（23例）を除外し、更に自然対数  
変換して、正規分布に近似させた。また、血液採取日前6か月間に鉄  
剤投与を受けた婦人（14例）も除外した。

# 対象並びに検査方法15. 血清フェリチン値の対数変換した度数分布図（正規分布化させる）

ALL\*Ab 384例：フェリチン値ヒストグラム



ALL\*Ab 384例：フェリチン値対数変換後

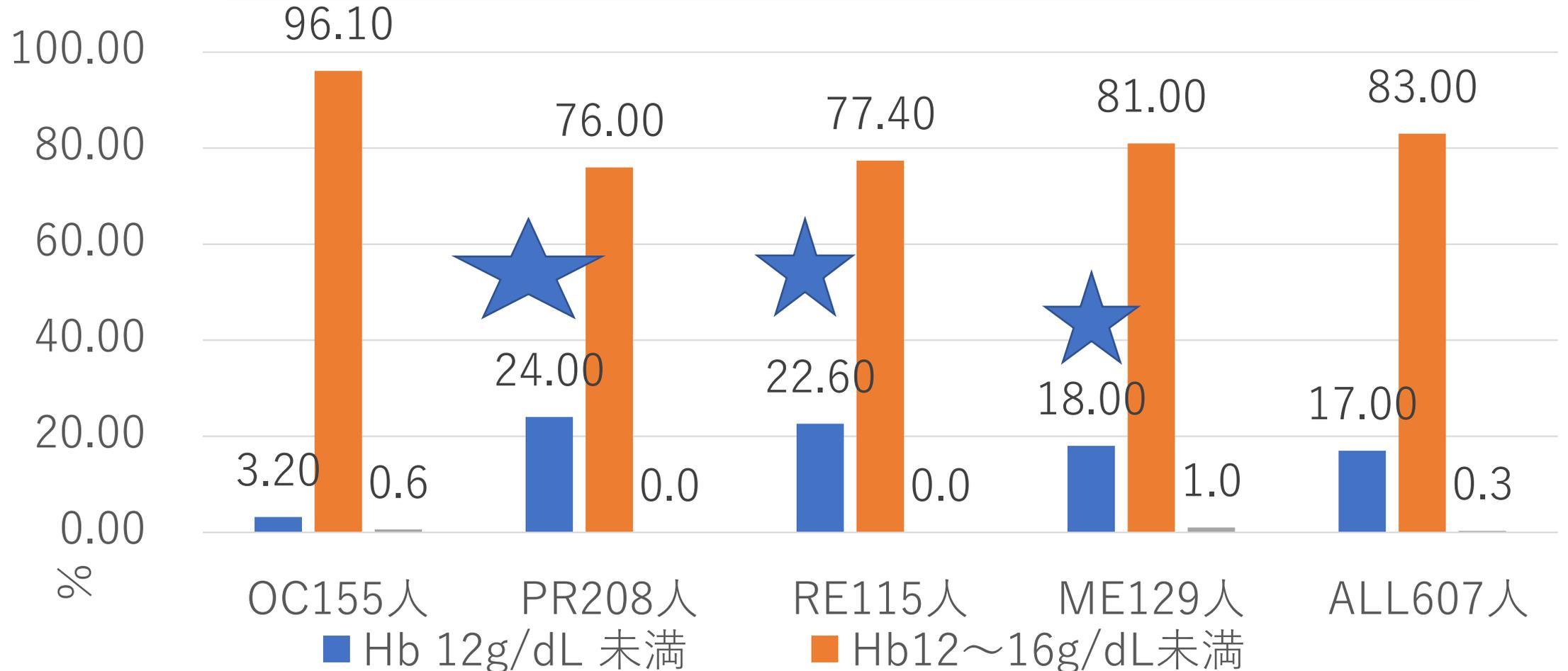


# 検査結果1. (ピル内服群の検査結果からみて \*は有意差あり)

期間	血色素量Hb	血清フェリチン値Fer (対数変換)	血小板数PL	血清鉄SF
全通算期間では	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血は少ない*。</li> <li>・多血症は他群と同じ。</li> <li>・血色素量平均値は他3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・減少症は多くない。</li> <li>・過多症は多くない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・減少症はない。</li> <li>・増多症は妊娠群 (PR) より多い*。</li> <li>・平均値は他の3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は他の3群より多い*。</li> </ul>
Abbott法検査期間では	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血色素量平均値は他3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は妊娠群 (PR) やMRより多い*が、50歳以上群 (ME) より少ない*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は妊娠群 (PR) と50歳以上群 (ME) より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均値はRE群とのみより多い*。</li> </ul>
Fuji法検査期間では	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血色素量平均値は妊娠群 (PR) とのみ多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は妊娠群 (PR) やMRと差がないが、50歳以上群 (ME) より少ない*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は他の3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均値は妊娠群 (PR) やRE群とのみより多い*。</li> </ul>

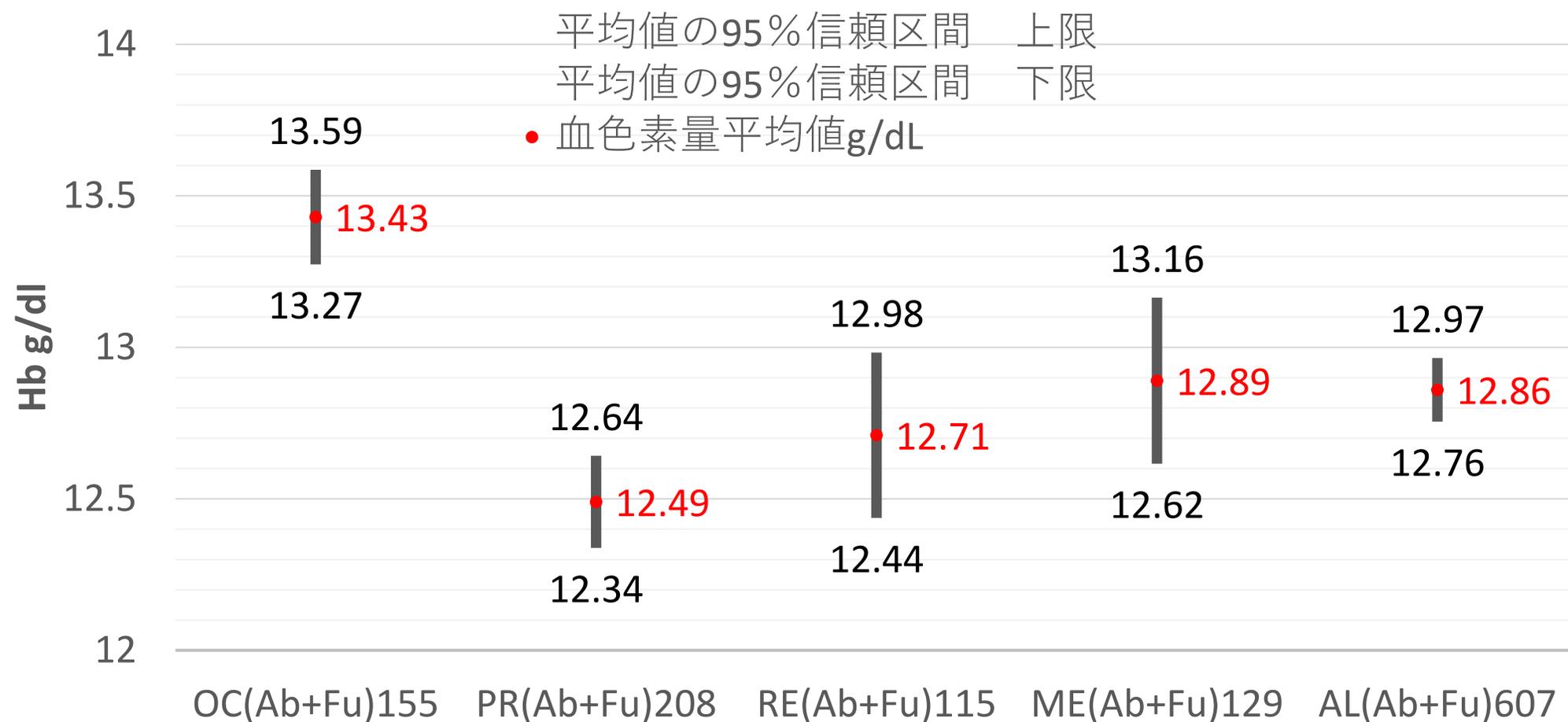
# 検査結果2. (貧血、あるいは多血症の率比較)

ALL607例各群内貧血・多血症の症例率% 星印は有意差あり



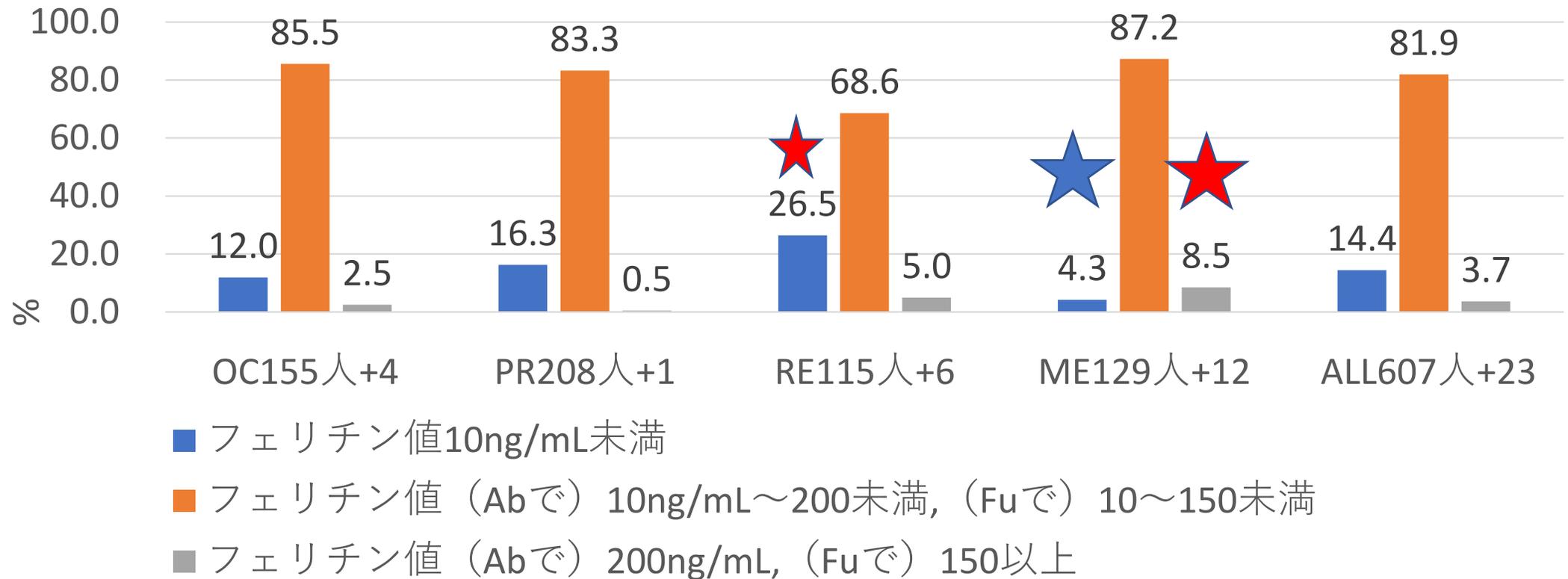
# 検査結果4. (血色素平均値の95%信頼区間比較)

4群ALL(AB+FU)607例：血色素量平均値95%信頼区間



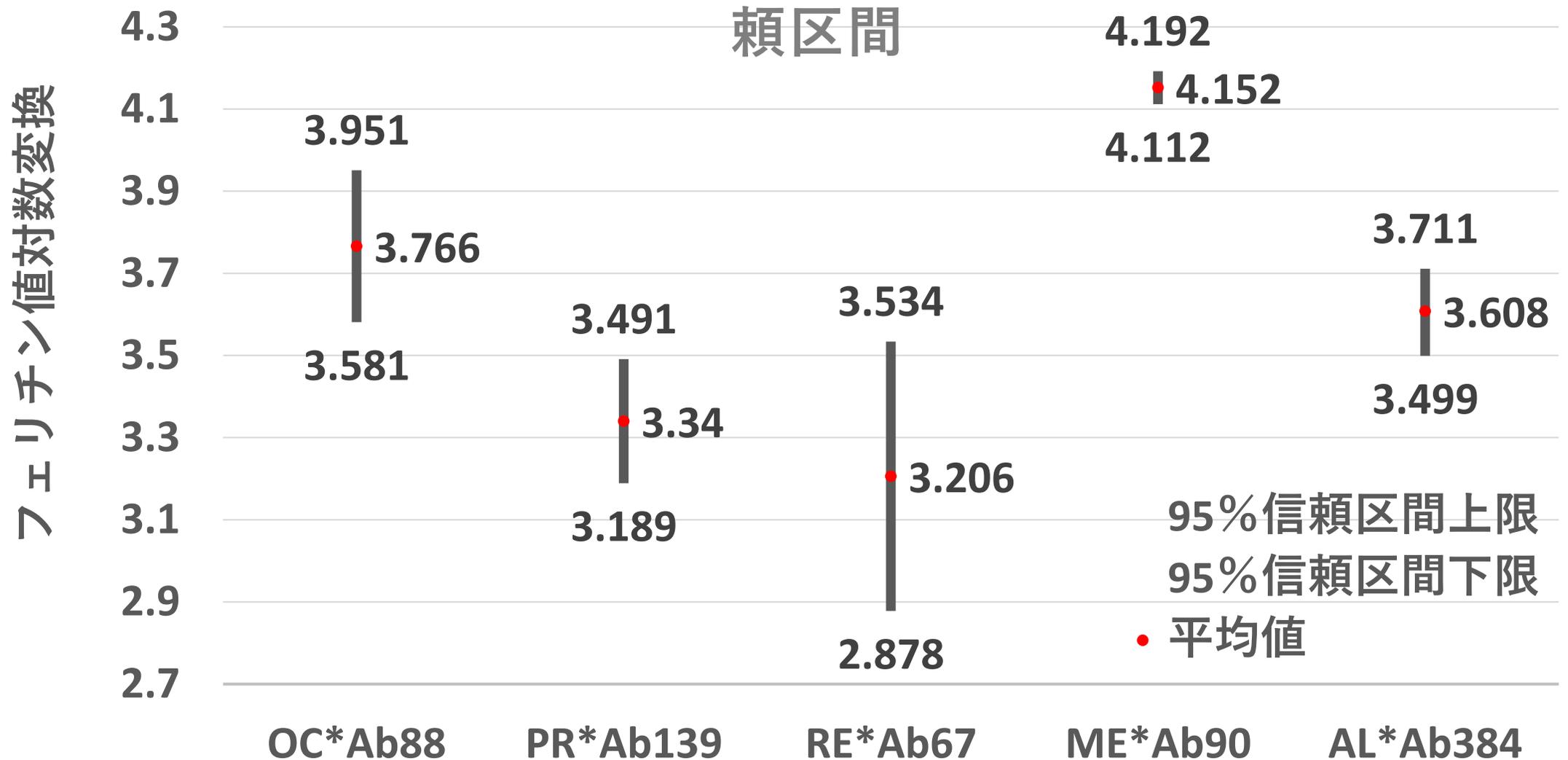
# 検査結果5. (血清フェリチン値の過小、過多症の率比較)

各群内フェリチン過小症および過多症の発症率%  
(607+23例) 星印は有意差あり

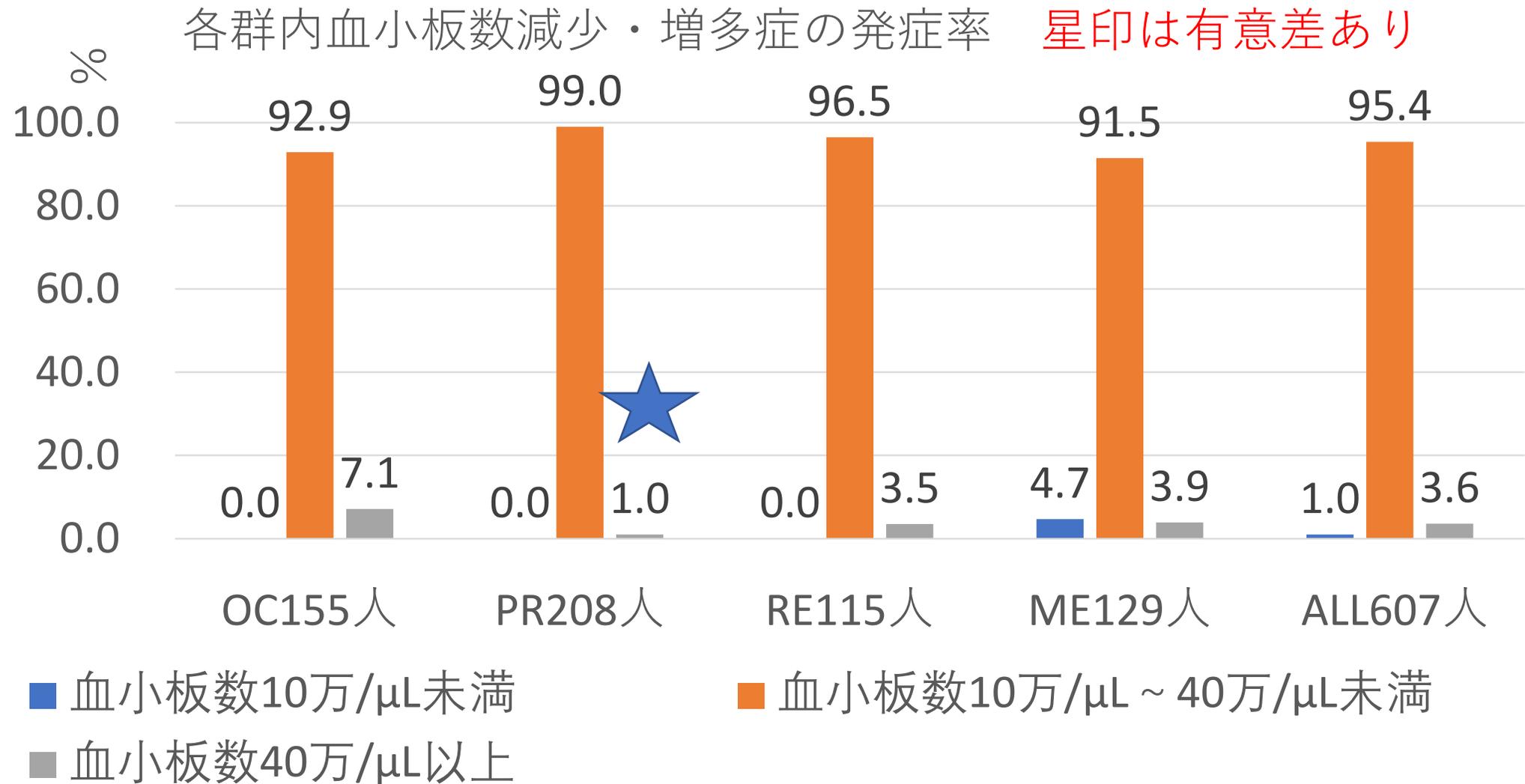


# 検査結果6. (血清フェリチン値の平均値の95%信頼区間比較)

## 4群AB384例:フェリチン対数変換後 平均値95%信



# 検査結果7. (血小板数の過小、過多症の率比較)

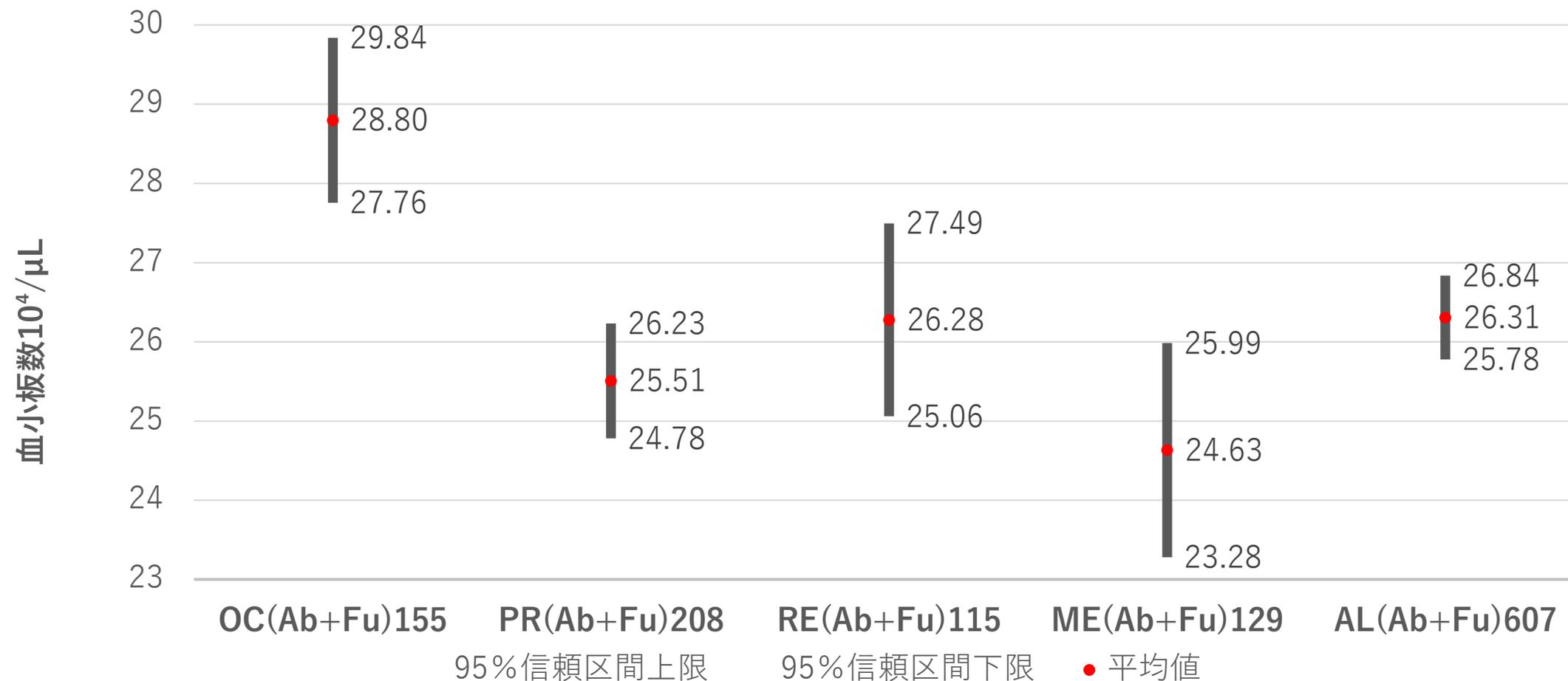


# 検査結果8. (血小板数過多症11例概要)

婦人記号	受診日 満年齢	区分	フェリチン ng/mL	血色素量	血小板数 10 <sup>4</sup> /μℓ	ピル使用 年数	備考
M	19	Ab*OC	54	15.3	41.6	1.17	
Y	40	Ab*OC	102	13.4	44.3	6.55	
N	37	Ab*OC	31	13.5	40.1	3.21	
I	35	Ab*OC	51	14.6	41.8	0.37	
I	37	Ab*OC	72	13.1	42.7	5.36	ピロリ菌感染慢性胃炎
Y	42	Ab*OC	100	13.7	43.3	7.64	
I	36	Fu*OC	56.8	14.4	44.5	1.34	
I	38	Fu*OC	81.1	13	42.1	6.49	ピロリ菌感染慢性胃炎
M	24	Fu*OC	8.1	12.8	40.5	0.59	
I	37	Fu*OC	75.1	15	44.2	2.32	
Y	43	Fu*OC	95	13.8	41.9	2.32	
<b>平均値</b>	<b>35.27</b>		<b>66.01</b>	<b>13.87</b>	<b>42.45</b>	<b>4.01</b>	<b>Ab4.37、Fu4.45</b>
<b>SD</b>	<b>6.98</b>		<b>28.08</b>	<b>0.80</b>	<b>1.43</b>	<b>3.1</b>	

# 検査結果9. (血小板数の平均値95%信頼区間比較)

4群ALL (AB+FU) 607例血小板数平均値95%信頼区間



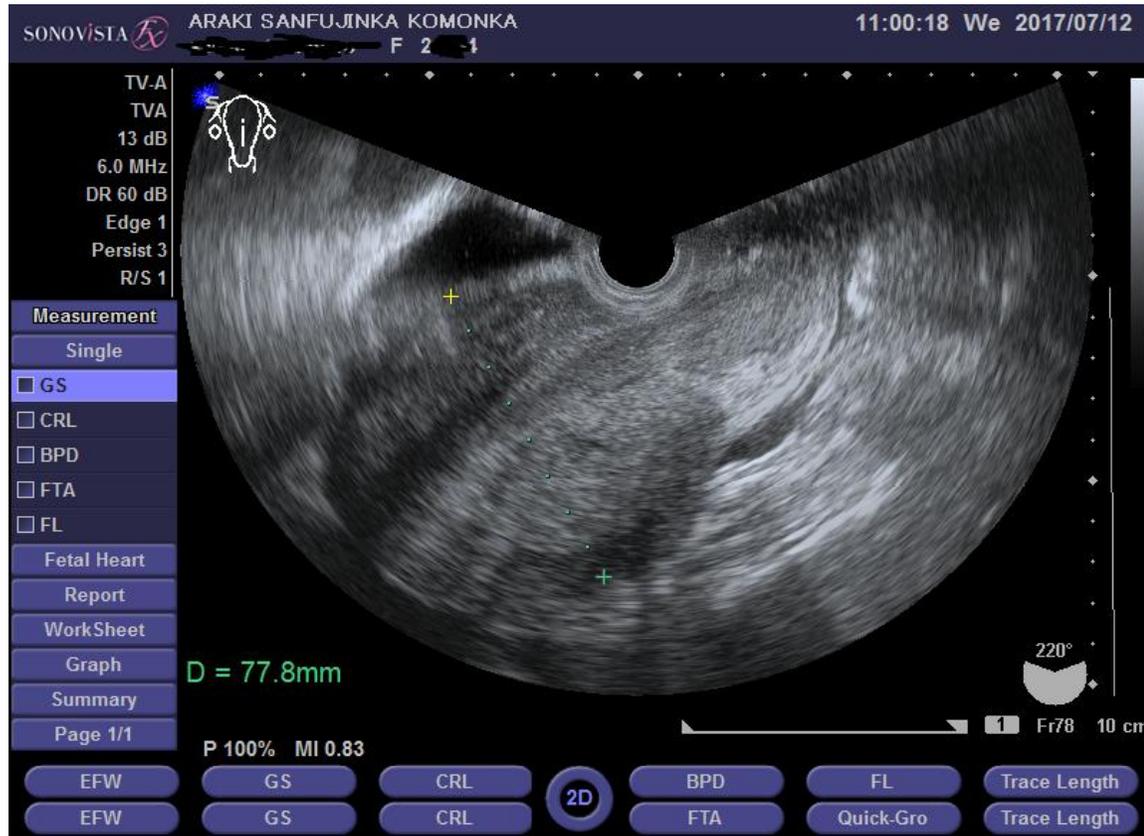
# 結果12. 再度全体総括（中用量ピルも悪くない）

期間	血色素量Hb	血清フェリチン値Fer (対数変換)	血小板数PL	血清鉄SF
全通算期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血は少ない*。</li> <li>・多血症は他群と同じ。</li> <li>・血色素量平均値は他3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・減少症は多くない。</li> <li>・過多症は多くない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・減少症はない。</li> <li>・増多症は妊娠群(PR)より多い*。</li> <li>・平均値は他の3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は他の3群より多い*。</li> </ul>
Abbott法期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血色素量平均値は他3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は妊娠群(PR)やMRより多い*が、<b>50歳以上群(ME)</b>より少ない*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は妊娠群(PR)と50歳以上群(ME)より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均値はRE群とのみより多い*。</li> </ul>
Fuji法期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血色素量平均値は妊娠群(PR)とのみ多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は妊娠群(PR)やMRと差ないが、<b>50歳以上群(ME)</b>より少ない*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均値は他の3群より多い*。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均値は妊娠群(PR)やRE群とのみより多い*。</li> </ul>
筆者意見	貧血予防効果ある。多血症を惹起するほどではない。	フェリチン値から見て、骨髄鉄が過剰に蓄積しているとは考えられない。	血小板数平均は有意に増加しているが、増加症の程度は許容できる範囲	

## 結果13. 治療的ピル処方の落とし穴（症例反省）

- ピル内服6日後、血栓症を発症した自験例
- 今回の集計症例の中に（RE\*Ab群67人の中）、止血のためピル内服後に、下肢深部血栓症と肺塞栓を発症した婦人が1例存在していました。（次の散布図で**血栓症**付記の点の症例）
- この39歳の婦人は、**初診時**、月経過多を伴う**子宮腺筋症**、慢性**貧血**(Hb5.9g/dL)、**血清フェリチン**（4ng/mL）、**血小板数増多**（ $56.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）を併発していて、止血のためOC(ソフィアA：2錠/一日)を6日間内服後に、紹介先病院で造影CTにより下腿静脈、肺動脈血栓が確認されたました。検査前には、OCの使用がなかったので、OC群ではなく、RE群に包括されています。
- 上記所見の婦人は、血栓症の発症の危険性が高いので、初診時にすぐにピルを処方したのは問題です。

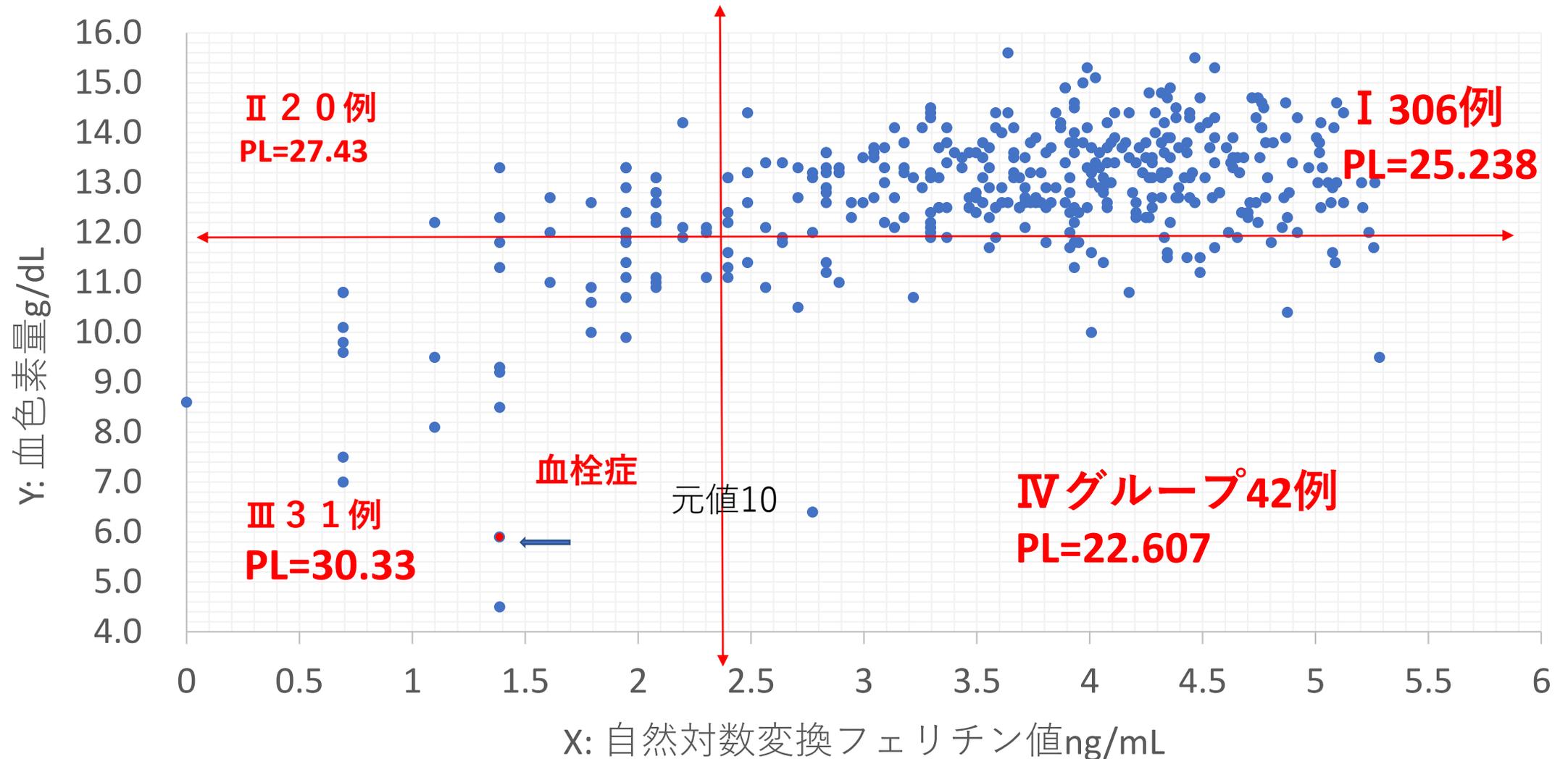
# 結果14. ピル内服6日後、血栓症を発症した自験例の子宮 経腔エコー像



この39歳の婦人は、初診時、月経過多を伴う子宮腺筋症、慢性貧血(Hb5.9g/dL)、血清フェリチン(4ng/mL)、血小板数増多( $56.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ )を併発 子宮腺筋症(鶯鳥卵大子宮8x8x13cm)、右卵巢囊腫(8.1x9.7x10cm)、左卵巢囊腫(4cm直径)

# 結果15.治療的ピル処方の落とし穴（症例反省）

ALL\*Ab399例対数変換フェリチン値と血色素量の散布図



# 結論

1. ピル内服群は、血色素量は有意に大きくなっているが、多血症が多いわけではない。
2. フェリチン値の増加は限定的で、50歳以上群より有意に少なく、骨髄の貯蔵鉄が異常に増加する危険性はない。
3. **ただし、血小板数の有意な増加は出現しており、血小板数の増加を血栓症の危険因子と仮定するならば、ピル内服は血栓症の危険因子であることを示唆する結果であった。**
4. 低ヘモグロビン血症、低フェリチン血症、血小板増加は血栓症の危険因子なので、過多月経、貧血、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例において、治療的ピルの投与には注意が必要である。
5. **中用量ピルも悪くない。問題は、投与される患者の血栓症予備状態にある。**



# ピル内服6日後、血栓症を発症した自験例

年齢	39歳 妊娠回数0 分娩回数0
理学所見	BMI:31.25 (体重80kg, 身長1.6m)、血圧155/71、脈拍103/分
主訴	強度の下腹部痛、凝血を伴う月経血、
発症からの経過	初経、13歳、19歳ぐらいから、月経痛ひどくなった。 月経量多く、慢性貧血で、1年前まで鉄剤治療していた。
飲酒、喫煙、常用薬	酒は飲まない。非喫煙。生理痛止めに、バップアリンプレミアム内服 (この薬剤の主成分はイブプロフェンとアセトアミノフェン)。命の母ホワイト (当帰芍薬散に似た配合の漢方薬)
職業	家事
超音波所見	子宮腺筋症(鷲鳥卵大子宮8×8×13cm)、右卵巣嚢腫(8.1×9.7×10cm)、左卵巣嚢腫 (4cm直径)
付随症状	月経困難症 (20年来)、月経過多、貧血
血液検査所見	血色素:5.9g/dL、血小板:56.1×10 <sup>4</sup> /μL)、白血球数:17600/μL、PT秒:13.1秒 (対照11.9秒)、APTT秒:29.6 (対照28.0秒)、フェリチン:4 ng/mL (測定薬キットはアーキテクト・フェリチン)、血清鉄:9 μg/dL、血液型:A型、Rh(D)陽性、(フィブリノーゲンは不測定) AST:12U/L,ALT:8U/L, HbA1c(NGSP)5.4%, 血糖:114mg/dL, eGFRcreat:106.9mL/min, HCV抗体:陰性、HBs抗原:陰性、RPR法陰性、TPHA定性:陰性
病理検査	子宮頸部細胞診:判定不能 (血液の為、細胞成分がない)。体部細胞診は不実施。
治療、投薬	当日:ラクトリンゲル液1L+ビタミンC25 g 点滴。オピスタン35mg右大殿筋に筋注。処方:ソフィアA 2錠/分2/10日、(トラネキサム酸錠6錠+ダノン錠3錠+CP顆粒3g) 分3/5日。翌日:(ジアイミクス2C+クエン酸第一鉄Na2錠) 分2/30日 6日後:病院へ手術治療紹介。
肺血栓症経過	ソフィアA2錠/分2の六日後、紹介先病院で、下腿ひきつり、ソフィアA内服があるので、D-ダイマー測定して高値、緊急造影CTにて、下腿静脈・肺動脈に血栓あり。Hb=5g/dL。
手術時期	大静脈フィルター留置、血栓溶解剤へパリン治療して、入院後41日目後、開腹して子宮単純全摘兼両側卵巣嚢腫摘出。
術式、術後診断	開腹して子宮単純全摘+両側卵巣嚢腫摘出+骨盤内癒着剥離。子宮重量420g, 右付属器140g。 子宮腺筋症、子宮内膜症 (凍結骨盤)
予後	術後14日目退院。術後24日目: Hb12.5、PL36.8、術後57日目: Hb15.3, PL30.9。退院後血栓再発無し。

## 対象並びに検査方法 4. (RE群とME群の患者背景)

患者背景	RE*Ab 67例	RE*Fu 48例	ME*Ab 90例	ME*Fu 39例
HRT中	1	1	12	2
エストロール内服中	0	0	3	1
CP配合顆粒内服中	2	0	7	3
ラエンネック注射中	1	0	9	2
メルスモン注射中	1	0	2	2
ミレーナ52mg挿入中	10	9	0	1
銅付きFD-1挿入中	6	3	0	0
その他	46	35	57	28

# 対象並びに検査方法 7.

- ピルの内服方法は、ソフィアA配合錠とプラノバル配合錠では、月経5日目から開始し、1日1回一錠を21日間連続服用し、その後7日間の休薬。
- トリキュラー28錠では、月経1日目より開始し、偽薬7錠を含め28日間連続服用。
- これらの3種類のピルに関しては、50歳になるまで使用年数に制限は有りませんでした。
- 子宮内黄体ホルモン放出システム：ミレーナ52mgの挿入は、月経七日までに行い、5～6年間使用しました。
- これらの婦人例は、原則、一年に一回、血液検査、乳房超音波検査、子宮頸部細胞診検査を受けました。
- なお、本研究のピル内服群、およびミレーナ使用婦人例では、使用期間中に妊娠した婦人例は皆無でした。

# 対象並びに検査方法 12.

仮想する母集団平均値 $\mu$ の95%信頼区間の計算には、母分散未知として、t分布を利用し、上記標準偏差のS、症例数のn、 $\alpha = 0.05$ を下記の式に代入して、計算しました。（実際の計算はExcel使用）

注：「 $t_{\alpha/2}(n-1)$ 」は自由度が(n-1)のt分布における上側確率が $\alpha/2$ をとる値（t値）を示します。

$$\bar{x} - t_{\alpha/2}(n-1) \times \sqrt{\frac{s^2}{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t_{\alpha/2}(n-1) \times \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

# 対象並びに調査方法 16.

相関係数の評価は以下の基準で行いました。（この基準以外に、4区分、5区分のものもあります）

## 相関係数の評価

相関係数	評価
0～0.3未満	相関無し
0.3～0.7未満	弱い相関有り
0.7～1	強い相関有り

## 対象並びに検査方法17.フェリチン値が高値で除外した症例の病名など

	Ab法	Fu法
除外閾値ng/ml	200以上	150以上
延べ例数	15	7
実例数	13	7
病名 など		
肝機能障害	5	0
肝がん・直腸がん	1	0
子宮体部ガン	1	0
卵管ガン	1	0
2年間無月経	1	0
肛門周囲膿瘍	1	0
新型御コロナ感染	0	1
ミレーナ挿入中	0	1
地中海熱	0	1
不明	5	4

### 検査結果3. (貧血、あるいは多血症の率比較の $\chi$ 二乗検定)

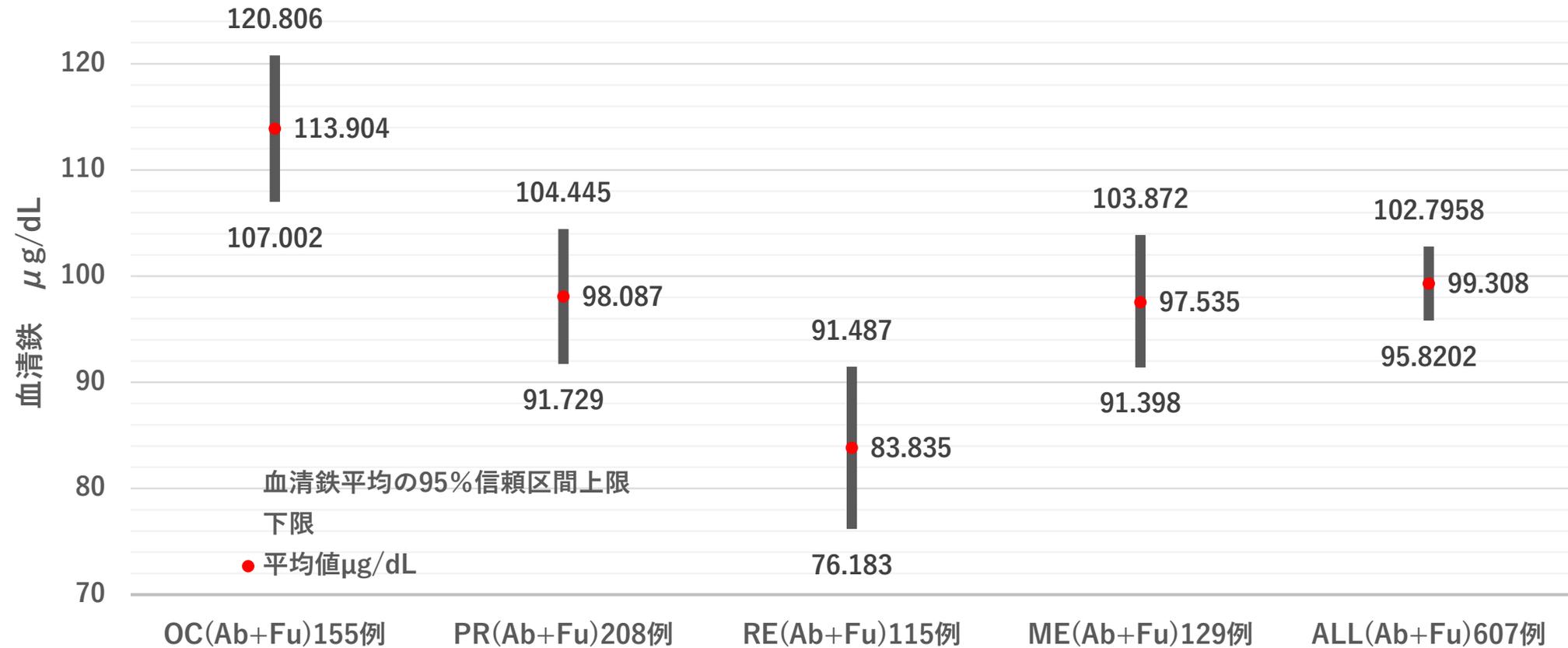
検定事項	検定方法	比較標本	PR208人	RE115人	ME129人	
貧血 (Hb12g/dL未満)	$\chi$ 二乗	OC155人	$\chi$ 二乗値	27.69	20.74	14.96
			P値	$1.43 \times 10^{-7}$	$5.26 \times 10^{-6}$	$1.1 \times 10^{-4}$
			判定 (有意水準5%)	有意差あり	有意差あり	有意差あり

# 検査結果4. (血小板数の過多症の率比較) $\chi$ 二乗検定

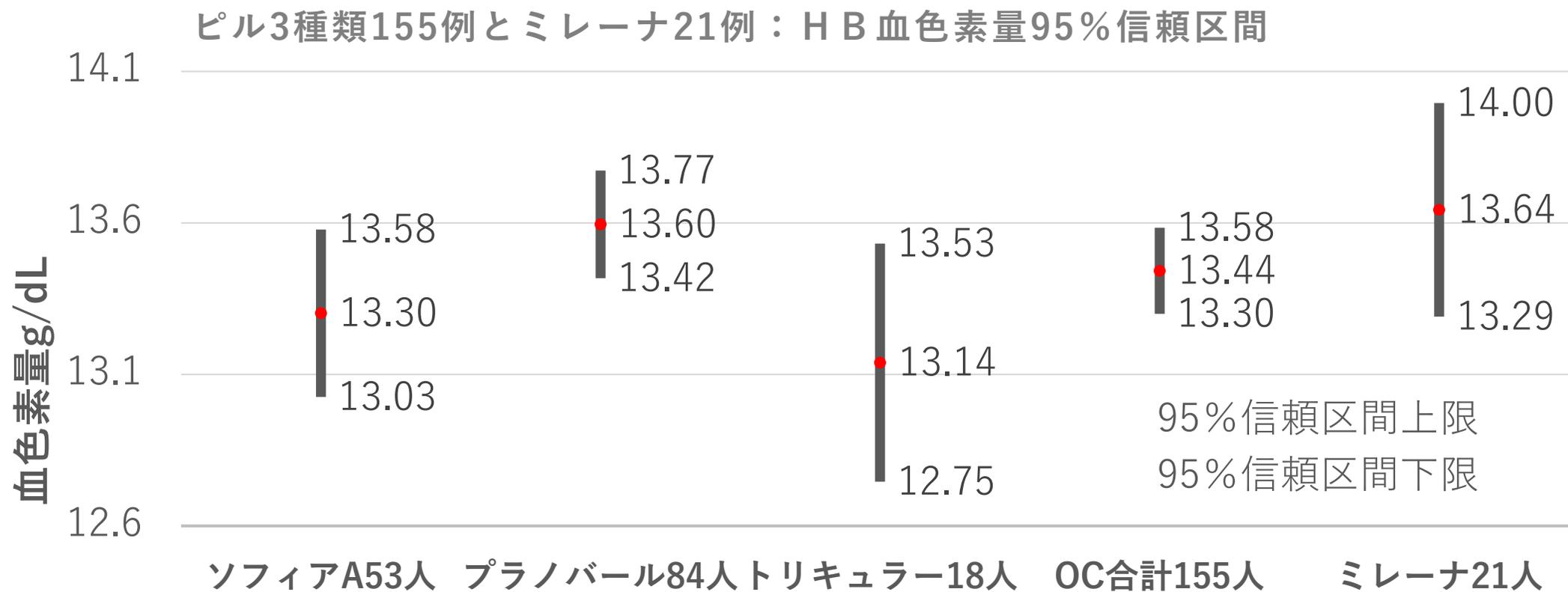
検定事項	検定方法	比較標本	PR208人	RE115人	ME129人	
血小板数増加 (40万/ $\mu$ L以上)	$\chi$ 二乗	OC 155人	$\chi$ 二乗値	9.682	1.647	1.374
			P値	0.0019	0.199	0.241
			判定 (有意水準5%)	有意差あり	有意差なし	有意差なし

# 検査結果5. (血清鉄の平均値95%信頼区間比較)

ALL (Ab+Fu) 607例血清鉄平均値の95%信頼区間比較



# 検査結果10. 3種類155例とミレーナ21例の血色素量平均値の95%信頼区間比較



# 検査結果11. 3種類155例とミレーナ21例の血小板数平均値の95%信頼区間比較

