

Effects of oral pills on hemoglobin (Hb), serum ferritin (Fer), and platelet count (PL)

Araki clinic at sakai city , japan. Tsuneo Aarki 2022.6.13

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

## 2022.6.12 作成更新

荒木肛門科 (旧荒木産婦人科肛門科) 荒木常男

**主要語 key words** : ピル pill , oral contraceptives 血栓症 thrombo-embolism 多血症 polycythemia 血小板増加症 thrombocytosis フェリチン ferritin 骨髄貯蔵鉄 bone iron stores 骨髄可染鉄 bone marrow stainable iron

### 抄録

**[目的]** ピル内服による、Hb、Fer 及び PL への影響の検討 **[方法]** 使用したピルは、3 種類で、ソフィア A 配合錠<sup>®</sup>、プラノバル配合錠<sup>®</sup>、トリキュラー28<sup>®</sup>。対象は当院通院婦人で、以下の 4 群。OC : ピル内服 1 年以上延べ 155 例、PR : 妊娠初期延べ 208 例、RE : 非妊娠・ピル非内服で 49 歳以下延べ 115 例、ME : 非妊娠・ピル非内服で 50 歳以上延べ 129 例。総延べ例数 607 例、実例数 453 例。期間は 2016 年 10 月から 2020 年 8 月。肘静脈血を用い、日本臨床で Hb、Fer 及び PL など測定した。Fer 測定法が途中、CLIA 法 (Abbott アーキテクト・フェリチン) (Ab) から、CLEIA 法 (富士レビオのルミパルスプレスト・フェリチン) (Fu) に変更されたので、区別集計した。 **[結果]** Hb (平均値±標準偏差) は、OC で  $13.4 \pm 1.0$  g/dl、PR で  $12.5 \pm 1.1$ 、RE で  $12.7 \pm 1.5$ 、ME で  $12.9 \pm 1.6$ 。Fer (自然対数変換) は、OC 中、Ab88 例で  $3.77 \pm 0.87$  ng/ml、Fu67 例で  $3.33 \pm 0.98$ 、PR 中、Ab139 例で  $3.34 \pm 0.90$ 、Fu69 例で  $3.03 \pm 0.92$ 、ME 中、Ab90 例で  $4.15 \pm 0.94$ 、Fu39 例で  $4.09 \pm 0.68$ 。PL (万/ $\mu$ l) は、OC で  $28.7 \pm 6.6$ 、PR で  $25.5 \pm 5.3$ 。 **[結論]** 4 群平均値比較すると、有意水準 5% で、OC は PR より、Hb、PL につき大きく、Fer についても Ab で大きい、Fu では有意差なしであった。

### 要約 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

1. 中用量ピル (ソフィア A 配合錠<sup>®</sup>、プラノバル配合錠<sup>®</sup>) 使用婦人 138 例及び低用量ピル (トリキュラー 28<sup>®</sup>) 17 例を、妊娠初期婦人 208 例と 50 歳以上婦人 129 例などと、血色素量、血清フェリチン値、血小板数、ならびに血清鉄量を横断的に比較検討した。
2. 比較方法は、二つの方法で行った。一つは、一定の閾値を用いて、過少症、過多症の発症率を算出し、有意差検定は  $\chi$  二乗検定で行った。もう一つは、平均値の母集団値 95% 信頼区間比較を行い、有意差検定は t 検定で行った。
3. フェリチン値に関しては、どの標本集団でも、その分布が、ヒストグラムや累積度数グラフで正規分布になっていなかったため、ネイピア数 (Napier's constant)  $e (=2.71828182 \dots)$  を底とする常用対数変換して、ほぼ正規分布化させた。
4. その結果、血清フェリチン値に関して、ピル内服合計群 155 例は、減少症、過多症は他群に比べて有意差なく、検査方法の違いで平均値は他群より大きかったり、差なしだったりした。50 歳以上の群との比較では、平均値は有意に少なかった。
5. 血色素量に関して、ピル内服群 155 例は、貧血は有意に少なく、多血症は有意差なく、平均値はフェリチン測定法 Ab 法使用期間の群で他の群より有意に大きかった。(Ab 法期間の、50 歳以上のグループよりも大きかった。)
6. 血小板数に関して、減少症はなく、増多症は妊娠群とのみ有意に多かった。平均値は妊娠群や 50 歳以上の群より有意に大きかった。
7. 血清鉄の平均値は、他の 3 群より有意に大きかった。
8. 以上も結果をまとめると、ピル内服群は、血清鉄値が平均値で有意に大きく、血色素量も有意に大きくなっているが、多血症が多いわけではない。

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している危険性は考

えづらい。

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。

9. 日常臨床上、過多月経、慢性貧血、子宮筋腫あるいは子宮腺筋症合併婦人の止血治療に於いては、治療のためにピルを処方する前に、血色素量、血小板数、血清鉄、総鉄結合能、PT、APTT、などの血液検査に加えて、フェリチン値や保険適応になれば、可溶性トランスフェリン受容体 sTfR 量など鉄代謝に関する項目も実施することが必要と考えます。なぜなら、心配される血栓症の誘因が貧血ではなく、鉄欠乏にあることがと疑われるからです。

Summary Effects of oral pills on hemoglobin (Hb), serum ferritin (Fer), and platelet count (PL) 2022.6.13.

1. One hundred and thirty eight women on medium-dose pills (Sophia A ®, Planovar ®) and 17 women on low-dose pills (Triquilar28 ®) were compared cross-sectionally for hemoglobin, serum ferritin, platelet count, and serum iron, including 208 women in early pregnancy and 129 women over age 50.

2. Two methods of comparison were used. One was to calculate the incidence of under- and over-incidence using a certain threshold value, and the significance difference test was performed by the  $\chi$  square test. The other was a population value 95% confidence interval comparison of means, and the significance difference test was performed with t-test.

3. For the ferritin values, since the distribution was not normally distributed in the histograms and cumulative frequency graphs for any of the sample populations, it was transformed into a nearly normal distribution by ordinary logarithmic transformation with Napier's constant  $e(=2.71828182 \dots)$  as the base. The distribution was made approximately normal.

4. The results showed that, with regard to serum ferritin levels, the 155 patients in the total pill-taking group were not significantly different from the other groups in terms of decreased or excessive levels, and the mean values were greater than or equal to those in the other groups, depending on the method of testing.

The mean was significantly less than that of the group over 50 years of age.

5. In the 155 patients in the pill group, anemia was significantly lower, polycythemia was not significantly different, and the mean value was significantly higher in the group using the Ab method of ferritin measurement than in the other groups.

6. There was no decrease in platelet counts, and hyperplasia was significantly higher than in the pregnancy group. Mean platelet counts were significantly greater than in the pregnancy group and in the group over 50 years of age.

7. The mean serum iron was significantly higher than in the other three groups.

8. In summary, the pill-taking group had significantly larger mean serum iron levels and significantly larger hemoglobin levels, but not more polycythemia.

\* The increase in ferritin levels is limited and significantly less than in the over-50 group, making the risk of abnormally increased bone marrow iron stores unlikely.

\* However, a significant increase in platelet counts did occur, suggesting that if we assume that increased platelet counts are a risk factor for thrombosis, then pill use is a risk factor for thrombosis.

9. In the daily clinical practice of hemostatic treatment of women with excessive menstruation, chronic anemia, uterine fibroids, or uterine adenomyosis, blood tests such as hemoglobin level, platelet count, serum iron, total iron binding capacity, PT, and APTT, as well as ferritin level and, if covered by insurance, soluble transferrin receptor sTfR, and other items related to iron metabolism should also be performed. This is because it is suspected that iron deficiency, not anemia, is the trigger of the thrombosis that is of concern.

## 緒言

黄体・卵胞ホルモン配合錠（以下、ピル）の内服は、確実な避妊方法の一種であるが、その重大な副作用として、動脈血栓並びに静脈血栓が危惧されています。ピル内服で血栓症が発症しやすくなる機序としては、凝固線溶系が凝固優勢になることとか、月経量が減少することにより、間接的に多血症(血色素量が 16 g/dl 以上)になることや、血小板増加症（血小板数が 40 万/ $\mu$ l 以上）になることなどが考えられます。また、血栓症の直接の誘因ではありませんが、生体にとってもろ刃の刃である鉄イオン過剰が引き起こされる可能性があります。それで、血色素量や血小板数に合わせて、体内貯蔵鉄の過少を反映する血清フェリチン値も、筆者は、1 年に一回、ピル内服婦人例ら（以下、OC 群）に対して測定しました。本来、研究方法としては、各例に対して、ピルの使用前と一定の期間使用後の検査値を比較するのが王道ですが、それは計画外であったので、便宜的な方法として、以下の 3 群の婦人例らと比較する手法をとりました。すなわち、比較対象群として、妊娠初期の婦人例ら（以下 PR 群）、妊娠しておらず、かつピルを服用しておらず、かつ 49 歳以下の婦人例ら（以下 RE 群）、妊娠しておらず、ピル内服していない 50 歳以上の婦人例ら（以下 ME 群）の 3 群を設定して、比較しました。

## 目次

### 方法 Methods

1. 研究方法 Study design
2. 臨床検査所での測定法 Laboratory measurements 表 1-1.
3. 検査項目の基準値並びに増加症、減少症の定義、根拠 表 1-2.  
フェリチン測定法 2 種（CLIA 法と CLEIA 法）の原理比較：文献解説図 1.  
フェリチン測定法 2 種（CLIA 法と CLEIA 法）の基準値、他方法互換式の比較：文献解説表 2.  
CLEIA 法（ルミパルスプレスト・フェリチン富士）（以後、Fu）における、婦人基準値の計算式：文献解説表 3.  
{CLIA 法（アーキテクト・フェリチン Abbott）は以後、Ab と記載します。}
4. [統計処理方法 Statistical analysis](#)
5. [本論における、略号の定義 表 2.](#)
6. [対象 607 例特性](#) 延べ例数、群別年齢平均±標準偏差：表 3.  
年齢平均値 95%信頼区間比較：図 1-1. 図 1-2. 図 1-3.  
OC 群ピル種類別内訳：表 4.  
RE 群と ME 群の患者背景：表 5.  
担癌状態であるが、集計に含まれている婦人例 5 例の背景。（フェリチン値増多症なし、全員 Ab 測定）表 6.
7. [対象より除外した症例（延べ例数、背景）](#)  
Ab 法で  $\text{Fer} \geq 200\text{ng/mL}$  の婦人例 15 例：表 7-1.  
Fu 法で  $\text{Fer} \geq 150\text{ng/mL}$  の婦人例 8 例：表 7-2.  
フェリチン値が高値で除外した症例の病名など表 7-3.  
鉄剤投与 6 カ月以内の婦人例 14 例：表 7-4.
7. [使用ピル 3 種の特性比較（ソフィア A 配合錠、プラノバル配合錠、トリキュラー錠 28）文献解説表 4.](#)

### 結果 Results

1. 血色素量（Hb）、血清フェリチン値（Fer）、血小板数（PL）及び血清鉄（SF）平均値等の各群別一覧表：表 8.

2. OC 群 155 例ピルの種類別 グループの年齢、諸検査値 一覧表 (ミレーナ症例 20 例を含む:表 9.

3. 各群内貧血・多血症の発症率: 図 2-1.

各群内フェリチン減少症の発症率(607 例): 図 2-2.

各群内フェリチン減少症、過多症の発症率(630 例): 図 2-3.

各群内血小板減少・増多症の発症率: 図 2-4. 及び群間のカイ二乗検定

表 10. OC:ピル内服群での血小板増加症の 11 例の他の検査値

4. 血色素量、フェリチン値、血小板数平均値の母集団平均値の 95%信頼区間比較

4-1. 血色素量平均 95%信頼区間比較

図 3-1. 4 群 607 例 血色素量 母集団平均値の 95%信頼区間比較

図 3-2. 4 群 Ab384 例 血色素平均値の 95%信頼区間比較

図 3-3. 4 群 Fu223 例 血色素平均値の 95%信頼区間比較

4-2. フェリチン自然対数変換後平均 95%信頼区間比較

図 4-1. 4 群 Ab384 例: フェリチン自然対数変換後 平均値の 95%信頼区間比較

図 4-2. 4 群 Fu223 例: フェリチン自然対数変換後 平均値の 95%信頼区間比較

4-3. 血小板数平均 95%信頼区間比較

図 5-1. 4 群 607 例 血小板数平均値 95%信頼区間比較

図 5-2. 4 群 Ab 384 例 血小板数平均値 95%信頼区間比較

図 5-3. 4 群 Fu 223 例 血小板数平均値 95%信頼区間比較

4-4. 血清鉄平均値の比較 (平均値の 95%信頼区間比較)

図 6-1. 4 群 607 例 血清鉄平均値 95%信頼区間比較

図 6-2. 4 群 Ab 384 例 血清鉄平均値 95%信頼区間比較

図 6-3. 4 群 Fu 223 例 血清鉄平均値 95%信頼区間比較

5. フェリチン値と血色素量の散布図 (ALL\*Ab384 例と ALL\*Fu223 例)

図 7-1. ALL\*Ab384 例での対数変換していないフェリチン値と血色素量の散布図

図 7-2. ALL\*Fu223 例での対数変換していないフェリチン値と血色素量の散布図

図 7-3. ALL\*Ab384 例での自然対数変換したフェリチン値と血色素量の散布図

図 7-4. ALL\*Fu223 例自然対数変換フェリチン値と血色素量散布図

表 11-1. 細区分 (8 区分) における自然対数変換フェリチン値と 血色素量の相関係数

表 11-2. 測定値相互間の相関係数行列表

6. ピル 3 種類及びミレーナ 52mg における血色素量、血小板数の平均値の 95%信頼区間比較

図 8-1. ピル 3 種類 155 例とミレーナ 20 例の血色素量平均値の 95%信頼区間比較

図 8-2. ピル 3 種類 155 例とミレーナ 20 例の血小板数の平均値の 95%信頼区間比較

7. フェリチン値と血小板数の散布図 (ALL\*Ab384 例と ALL\*Fu223 例)

図 9-1. フェリチン値と血小板数の散布図 (ALL\*Ab384 例)

図 9-2. フェリチン値と血小板数の散布図 (ALL\*Fu223 例)

8. 血色素量と血小板数の散布図 ((ALL\*Ab384 例と ALL\*Fu223 例)

図 10-1. 血色素量と血小板数の散布図 (ALL\*Ab384 例)

図 10-2. 血色素量と血小板数の散布図 (ALL\*Fu223 例)

9. 結果のまとめ 表 12. ピル内服群 (OC) と他群との比較

## 考察 Discussion

考察 1. ピル内服は血栓症の危険因子か?

考察 2. ピルによる血栓症発生率はいくらか。

2-1. 杉浦和子ら<sup>1</sup>2020 は、2009 年～2013 年の 5 年間における、日本の 9337 診療科へのアンケート調査表 13.と表 14.

2-2. ピルの種類別血栓症発生率の報告

New Zealand Government Ministry of HEALTH MEDSAFE (NEW ZEALAND MEDICINES AND MEDICAL DEVICES SAFTY AUTHORITY )<sup>2</sup> 表 15

2-3. ピル内服 6 日、血栓症を発症した自験例 文献解説 5.

**考察 3. 一般的に、フェリチン減少症（貧血を合併した）は血栓症の危険因子か。**

3-1. 今回の症例を、貧血有無別、フェリチン減少症有無別で 4 群に分けて、それらの群の血小板数平均値及び血清鉄の 95%信頼区間比較 図 11-1. 図 11-2. 図 12-1. 図 12-2.

3-2. 月経過多、貧血（フェリチン減少症を伴う）、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例に血栓症が発症していたとの症例報告 文献解説 6-1. 文献解説 6-2.

**考察 4. フェリチン測定キットの違いによる、血清フェリチン値の相違はあるか。（相互変換式作成の試み。）**

4-1. 複数検査報告の比較 表 16-1. 表 16-2.

4-2. フェリチン測定法の違いによる回帰直線作成の試み 表 17. 表 18. 表 19.

**考察 5. 血清フェリチン値は、機能鉄欠乏症を鑑別できるか。**表 20. （骨髄可染鉄の判定法と血清フェリチン値の関係、集約的骨髄可染鉄等級付け法と血清フェリチン値の関係）

**考察 6. 人体貯蔵鉄の推定式は存在するか。**表 21. 貯蔵鉄の推定式

## 結論 Conclusion

1. ピル内服群は、血清鉄値が平均値で有意に大きく、血色素量も有意に大きくなっているが、多血症が多いわけではない。

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している危険性は考えづらい。

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。

2. 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、止血、月経量軽減のためのピル処方の際には、血色素量、血小板数、血清鉄、総鉄結合能、PT、APTT、などの血液検査に加えて、フェリチン値（保険適応になれば、可溶性トランスフェリン受容体 sTfR 量）など鉄代謝に関する検査も実施し、鉄欠乏症の程度を検索する必要があります。

3. 血清フェリチンの測定は、鉄欠乏性貧血の診断、治療効果の判定に有意義と考えられます。ただし、血清フェリチン値は、肝疾患、炎症疾患、悪性腫瘍合併、鉄剤治療などの場合には、骨髄鉄量を正確には反映しません。

今後、骨髄鉄量を簡単でかつ正確に算出できる、検査、血液マーカーの開発が望まれます。

4. フェリチン値に関する過去、現在の論文を参照する際は、その測定法、測定キット種類を確認し、自らの施設の検査値との食い違いに留意しなければなりません。関係式があれば、活用します。

## 引用文献 References

### 文献解説 Explanation

1. 検査対象者の延べ例数と実例数詳細 表 22

2. CLIA 法と CLEIA 法の比較 図 12.

3. フェリチン測定法の CLIA 法と CLEIA 法の比較 2. 表 23.

4. CLEIA 法（ルミパルスプレスト・フェリチン）における婦人基準値の計算式 表 24.

5. 使用したピル 3 種類の特性 表 25.

6. ピル内服による凝固因子の変化に関する報告（ベルトラン DA 氏ら<sup>3</sup>、2020）表 26.

7. フェリチン減少症と貧血を伴う性器出血の治療に OC を 6 日間投与して、下腿静脈血栓、肺動脈血栓発症した婦人の詳細（自験例） 表 27.
- 8-1. 月経過多、貧血、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例における、下肢静脈血栓あるいは、肺動脈血栓の発症例報告 表 28.
- 8-2. 月経過多、貧血、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例における、下肢静脈血栓あるいは、肺動脈血栓の発症例報告 表 29.
9. 貯蔵鉄の計算式 James D. Cook ら 2003.
10. 骨髄可染鉄の判定方法
- 10-1 a)骨髄可染鉄の発見、臨床的応用 図 13.
- 10-2. b) 木村郁郎<sup>13</sup>の分類（1957） 図 14.
- 10-3. c) Gale ら<sup>14</sup>の分類（1963） 表 30. 、図 15.~18.
- 10-4. d) 集約的な grading 法（2009 年 K S Phiri ら<sup>15</sup>） 表 31.
- 10-5. 骨髄可染鉄状態の統合的等級付け法 図 19. 図 20.
11. 統合的骨髄可染鉄等級付け方法とフェリチン値平均の母集団 95%信頼区間比較（フェリチン値で機能性貧血と真の鉄欠乏性貧血は鑑別できるか） 表 32.
- 11-1. グラフ I ・1978 A W Luxton ら. 表33. 骨髄可染鉄状態とフェリチン値
- 11-2. グラフ II.(KS Phiri ら 2009. フェリチン平均値の 95%信頼区間比較)表 34. Mean levels of Log ferritin for iron status categories using Gale's and Intensive grading methods
- 11-3. グラフ III. (Rajeshwari S Bableshwar ら 2013 フェリチン平均値の 95%信頼区間比較) 表 35 ( Rajeshwari S Bableshwar ら 2013) Mean levels of Log ferritin for iron status categories using Intensive grading methods
- 11-4. Tripathi, Ankita, et al. Gale段階と血清鉄、および血清フェリチン値の相関 表36.
- 11-5. Pujara KM,ら2014.骨髄貯蔵鉄と血清フェリチン値の関係性 表37.
- 11-6. グラフ VI 2019. Niharika Shah ら 表38.2019. Niharika Shah ら 骨髄鉄状態カテゴリー結果（43人）
- 11-7. 日本人女性の鉄欠乏性貧血の治療経過中における骨髄可染鉄と血清フェリチン値の関係  
筑波大の花田 尚ら<sup>16</sup>1980 の報告 図 21. 治療経過と骨髄可染鉄の関係  
表 39. 日本人女性 11 人と男性 1 人の治療経過中の血清フェリチン値の変化

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 18 日

第 146 回近畿産科婦人例科学術集会

荒木肛門科 荒木常男

## 研究方法 Methods

### 1. 研究方法 Study design

\*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 群の婦人例らのいくつかの検査値との比較を行ったもの（横断的研究）です。その 3 群とは、妊娠初期の婦人例ら（以下 PR 群）、妊娠しておらず、かつピルを服用しておらず、かつ 49 歳以下の婦人例ら（以下 RE 群）、妊娠しておらず、ピル内服していない 50 歳以上の婦人例ら（以下 ME 群）の 3 群です。

\*妊娠の診断法は、内診、尿 HCG 検査（クリアビュー-HCG 使用）、経膈超音波検査（シーメンス\*\*使用）です。

\*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日間の休薬後、内服を同様に再開しました。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日間連続服用し、月経の有無にかかわらず、新たなシートの内服を再開しました。個々の婦人例のピルの使用期間は集計しませんでした。最低1年以上使用の婦人例が対象となりました。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。また、これらの婦人例には血栓性塞栓症の婦人例は皆無でしたが、RE 群の中に、血液像検査でフィブリン析出が認められ、紹介先病院での造影 CT で下腿静脈血栓及び肺動脈血栓の確定された1名の婦人例がいました。（考察で概略を述べます。）

## 2. 臨床検査所での測定法

当院で肘静脈より採取した血液は外部臨床検査所（日本臨床検査株式会社）で、以下の方法で検査が行われました。表 1-1. 臨床検査所での測定法

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）	基準値（男性）
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	13.5~17.6g/dl
血小板数 (platelet)	血球容器 EDTA2K 入り(血液 2ml)	レーザー光学 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)	13~36.9( $\times 10^4 \mu\text{L}$ )	13.1~36.2( $\times 10^4 \mu\text{L}$ )
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)	アーキ テク ト・フェ リチン (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)	中央値：75.62 95%範 囲： 21.81~274.66(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)	ルミパ ルスプ レス ト・フェ リチン (富士 レビオ)	3.6~114(ng/mL) (筆者注釈：この母 集団は 45 人で SRL 唐澤美佳 2006 の独 自検査に基づく)	45.9~332.3(ng/mL)
血清鉄	一般容器 (血液 2ml)	Nitroso-PSAP 法	2016/10/1：日立 7700、 2017/9/1：日立 LABOSPECT008、 2020/8/31：日立 LABOSPECT008α	クイッ クオー トネオ Fe(株式 会社シ ノテス ト)	48~154(μg/dL)	54~200(μg/dL)

表 1-2. 検査項目の基準値並びに増加症、減少症の定義、根拠

検査値 (単位)	日本語	英語	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：日本人間ドッグ学会 <sup>1</sup> 2022	WHO2020 <sup>2</sup> ：外見上健康成人 婦人 (20~59歳) と妊娠初期
血色素量 Hemoglobin g/dL	多血症	polycytemia	11.3 ~ 15.2 (g/dL)		16 以上	16.1 以上	
	貧血	anemia			12 未満	11.0 以下	12 未満
血清フェリチン Serum ferritin ng/mL	フェリチン増加症	ferritin increase	4 ~ 87(ng/mL)	アーキテクト・フェリチン :4.6~204.0	200 以上	250 以上(日本鉄バイオサイエンス学会 <sup>3</sup> 2009)	150 以上
			3.6 ~ 114.0(ng/mL)	ルミパレスト・フェリチン :3.8~123.1	150 以上		150 以上



	フェリチン減少症	ferritin hypoplasia			10 未満	12 未満 (日本鉄バイオサイエンス学会 <sup>3</sup> 2009)	15 未満 (感染症ないし炎症合併の人には 70 未満)
血小板数 platelet count ×10 <sup>4</sup> /μL	血小板増加症	thrombocytosis			40 以上	40.0 以上	
			13.0 ~ 36.9 (×10 <sup>4</sup> /μL)				
	血小板減少症	thrombocytopenia			10 未満	9.9 以下	

3. **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)、母平均値の 95%信頼区間計算には、Microsoft Excel(version 2016)を使用した。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を除外し、更に自然対数変換して、正規分布に近似させた。

**標準偏差 S の計算式**には、症例数を n とすると、下記の式を使用しました。(実際の計算は file maker pro 使用)

$$S = \sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{(n-1)}}$$

**仮定する母集団平均値 μ 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、α = 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<sub>α/2</sub>(n-1)」は自由度が (n-1) の t 分布における上側確率が α/2 をとる値 (t 値) を示します。

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

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

#### 4. 本論における略号の定義

表 2. 本論における略号の定義

略号	延べ	詳細表示

	例数	
OC*Ab	88	ピル内服中かつ Abbott (CLIA 法) でフェリチン測定群
PR*Ab	139	妊娠中かつ Abbott (CLIA 法) でフェリチン測定群
RE*Ab	67	非妊娠非ピル内服、49 歳以下かつ Abbott (CLIA 法) でフェリチン測定群
ME*Ab	90	非妊娠非ピル内服 50 歳以上かつ Abbott (CLIA 法) でフェリチン測定群
ALL*Ab	384	4 群全体かつ Abbott (CLIA 法) でフェリチン測定群
OC*Fu	67	ピル内服中かつ Fuji (CLEIA 法) でフェリチン測定群
PR*Fu	69	妊娠中かつ Fuji (CLEIA 法) でフェリチン測定群
RE*Fu	48	非妊娠非ピル内服、49 歳以下かつ Fuji (CLEIA 法) でフェリチン測定群
ME*Fu	39	非妊娠非ピル内服 50 歳以上かつ Fuji (CLEIA 法) でフェリチン測定群
ALL*Fu	223	4 群全体かつ Fuji (CLEIA 法) でフェリチン測定群
OC(Ab+Fu)	155	ピル内服中で 2 法合算
PR(Ab+Fu)	208	妊娠中で 2 法合算
RE(Ab+Fu)	115	非妊娠非ピル内服かつ 49 歳以下の 2 法合算
ME(Ab+Fu)	129	非妊娠非ピル内服かつ 50 歳以上の 2 法合算
ALL(Ab+Fu)	607	全症例

5. 対象特性 表 3. (延べ例数、年齢平均±標準偏差、年齢最少最大)

図 1-1. 図 1-2. 図 1-3. (群別年齢平均値の 95%信頼区間比較図)

\*延べ例数は 607 例ですが、時期を変えて複数回検査している婦人例があり、実例数は 467 例です。(文献解説 1. 表 22.)

\*フェリチン測定法が途中、CLIA 法 (Abbott アーキテクト・フェリチン) (以後、Ab) から、CLEIA 法 (富士レビオのルミパルスプレスト・フェリチン) (以後、Fu) に変更され、それらの基準値が異なるので (文献解説 23. 表 23.参照)、4 群を更に Ab と Fu に区分して集計しました。

\*Ab384 例と Fu223 例の対象者の年齢平均値に有意差は有りませんが (有意水準 5%で)、4 群間では有意差があります。(PR<OC<ME の順) (RE 群や ME 群の選択条件に年齢が含まれているためもあります。)

\*上記の Ab 実施期間は、2016.10.1~1019.3.31 で、Fu の実施期間は、2019.4.1~2020.8.31 です。

\*ピル内服群延べ 155 例での、使用した 3 種類のピル別例数は表 4.に、ピルの特性は、文献解説 5. 表 25.に提示しました。

\*妊娠群 208 例の妊娠週数は 1 例 (17 週) を除いてその他は妊娠 11 週までです。

\*RE 群 115 例、ME 群 129 例の患者背景は表 5.に示しました。

\*担癌状態だけれど、フェリチン値が高値でなかったため、集計に含まれている例が 5 例います。全て Ab 測定。それらの概要は表 6.に提示しました。

3. 対象より除外した症例

\*この集計には、フェリチン値が高値の症例は除外されています。

Ab では 200ng/mL 以上の、延べ 15 例 (表 7-1.)、Fu では 150ng/mL 以上の 8 例 (表 7-2.)。合計 23 例。

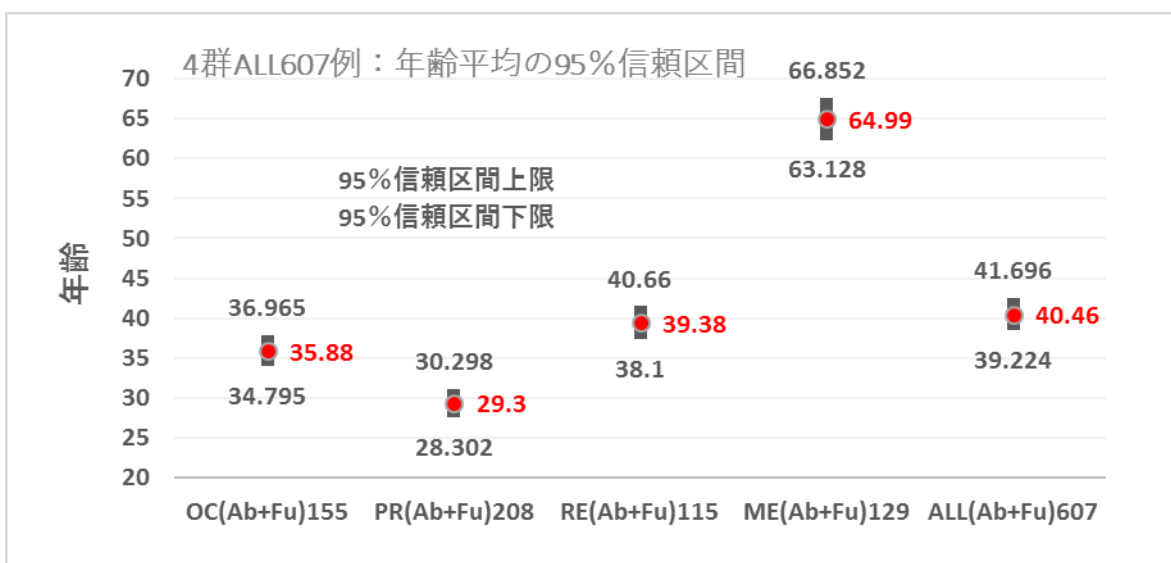
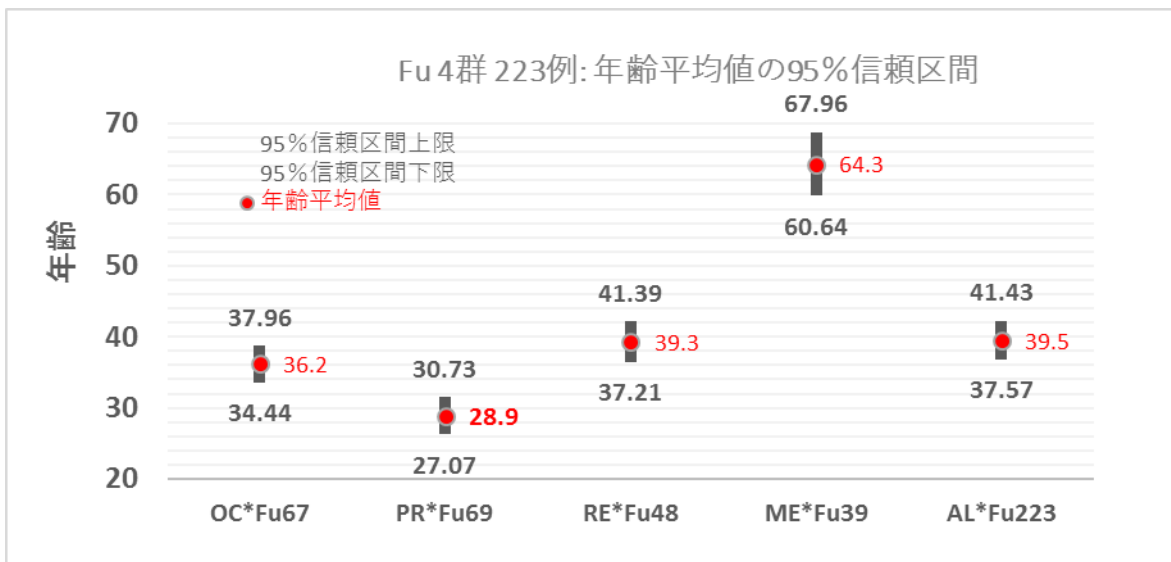
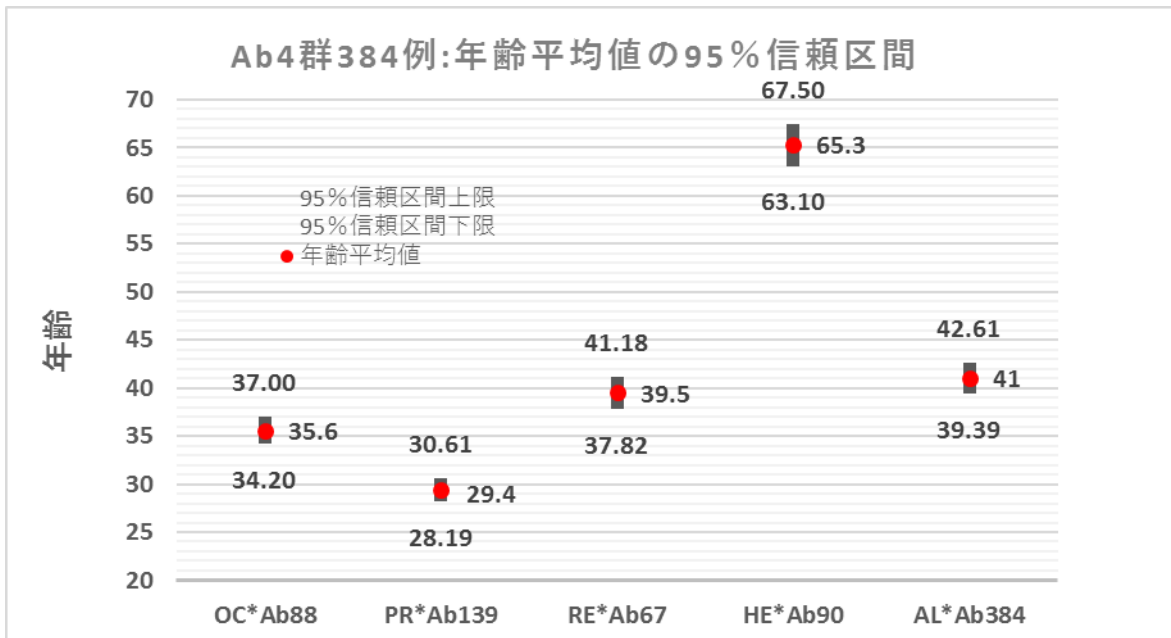
\*また、この集計には、鉄欠乏性貧血で鉄剤の経口投与を受けている例は除外しています。(血液検査の日より 6 か月以内の期間で) 延べ例数、実例数ともに 14 例。それらの集計は表 7-3.に提示しました。

表 2. 対象特性

	<b>Ab:</b> 2016.10.1 – 2019.3.31 測定法：CLIA 法、試薬：アーキテクト・フェリチン (Abbott)フェリチン値 200 以上除外	<b>Fu:</b> (2019.4.1 – 2020.8.31) 測定法：CLEIA 法、試薬：ルミパルスプレストフェリチン (富士レビオ)フェリチン値 150 以上除外	合計 <b>Ab+Fu</b>	平均値の差 (Ab と Fu の値の) の検定 P 有意確率
<b>OC：ピル内服中 延べ例数</b>	<b>88</b>	<b>67</b>	<b>155</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	35.6±6.6	36.2±7.2	35.8±6.8	0.5907
年齢最少～最大 歳	19～48	21～50	19～50	
<b>PR：妊娠中 延べ例数</b>	<b>139</b>	<b>69</b>	<b>208</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	29.4±7.2	28.9±7.6	29.3±7.3	0.6439
年齢最少～最大 歳	18～45	16～45	16～45	
<b>RE：非妊娠 and ピル非内服 (49歳まで) 延べ例数</b>	<b>67</b>	<b>48</b>	<b>115</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	39.5±6.9	39.3±7.2	39.4±6.9	0.8626
年齢最少～最大 歳	20～49	20～49	20～49	
<b>ME：非妊娠 and ピル非内服 (50歳以上) 延べ例数</b>	<b>90</b>	<b>39</b>	<b>129</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	65.3±10.5	64.3±11.3	65.0±10.7	0.6311
年齢最少～最大 歳	50～89	50～90	50～90	
<b>ALL：4群合計</b>	<b>384</b>	<b>223</b>	<b>607</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	41.0±16.0	39.5±14.6	40.5±15.5	0.2601
年齢最少～最大 歳	18～89	16～90	16～90	

\*Ab と Fu の群の間での、年齢平均値の差の検定： P 値(有意確率)は 4 群全てで 0.5907～0.8626 で、5%の有意水準で「差はない」は、否定できませんでした。(表 1.右端欄の P 値参照)

図 1. 群別年齢平均値の 95%信頼区間比較図



\*4群の間での、年齢の平均値の差の検定：一目でわかるように母平均値 95%信頼区間グラフを作成しました。各群同士の区間が分離していれば、5%の有意水準で有意差があります。そのグラフによると、Ab、Fu に於いて、OC 群は、有意水準 5%で PR 群及び ME 群と有意に差があります。(PR<OC<ME の順)

表4. ピル3種類別使用例数(ミレーナ 52mg 症例も付記)

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	60	85
トリキュラー28	12	5	17
合計 例	88	67	155
ミレーナ 52mg 挿入中	10	10	20

すなわち、Ab 法群ではソフィア使用者が  $51/88 \approx 0.58$ 、Fu 法群では、プラノバル使用者が  $60/67 \approx 0.90$  です。

表5. RE群とME群の患者背景

患者背景	RE*Ab67 例	RE*Fu48 例	ME*Ab90 例	ME*Fu39 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
合計	67	48	90	39

表6. 担癌状態だが、フェリチン増多症でないので、集計に含まれている例5例。全員Ab測定。

婦人記号	受診日満年齢	区分	検査当日の罹患癌名	フェリチン ng/mL	血色素量	血小板数 $10^4/\mu\ell$
T	70	Ab*ME	卵巣がん	197	9.5	21.9
K	80	Ab*ME	子宮頸がん	16	6.4	37.7
K	78	Ab*ME	肝がん 大腸がん	55	10	13.5
M	52	Ab*ME	卵巣がん	128	12.1	44.9
H	42	Ab*RE	乳がん	17	11.2	18.6

対象より除外した症例(延べ例数、検査値、現在の癌の種類、現病名)

表7-1. Ab法測定15例(フェリチン値200ng/mL以上の婦人例)

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 $10^4/\mu\ell$	当日の罹患癌名	現病名
N	43	OC	250	13.2	31.4	無し	
O	27	OC	238	13.1	28.5	無し	
K	42	RE	247	14.4	19.2	無し	
M	44	RE	251	13.2	22.6	無し	

K	43	RE	233	13.5	20.2	無し	
Y	39	RE	234	12.7	17.3	無し	B型肝炎 当日下腹部痛と発熱有。 左卵巣チョコレート嚢腫に感染症併発。
N	72	ME	230	13.5	27.8	子宮体部ガン	ピロリ菌感染慢性胃炎
K	77	ME	235	13.2	15.8	肝がん 大腸がん	C型肝炎 肝硬変
O	56	ME	298	14.7	18.8	卵管癌	
M	86	ME	235	11.9	8.2	無し	ピロリ菌感染慢性胃炎
O	56	ME	428	13.4	15.8	卵管癌	高脂血症
S	65	ME	325	12.5	19.8	無し	高脂血症
K	70	ME	203	13.3	21.9	無し	ピロリ菌感染慢性胃炎
D	68	ME	204	13.9	22.6	無し	
K	56	ME	266	13	27.7	無し	肛門周囲膿瘍
平均 ±標準 偏差 n=15	56.27±16.5 3		258.47±56.4 8	13.3±0.6 9	21.17±5.9 9		

表 7-2. Fu 測定 8 例 (150ng/mL 以上の婦人例)

婦人記号	受診日 満年齢	区分	フェリチン 量 ng/mL	血色素 量	血小板 数 10 <sup>4</sup> /μl	癌の 種類	現在の病名・備考
O	54	ME	170.7	13.9	14.2	無し	エストリオール内服中 地中海熱
S	47	RE	167.1	12.1	23.4	無し	経口避妊薬飲んでない
Y	29	OC	152.4	13	25.6	無し	プラノバル内服中
H	49	RE	164.7	13.5	28	無し	ミレーナ挿入中
N	42	OC	235.1	15.2	31.9	無し	プラノバル内服中
S	54	ME	214.8	14.2	28.6	無し	IUD 挿入中 甲状腺摘除後機能低下症
M	36	PR	164.7	12.3	26.7	無し	新型コロナ感染中、妊娠初期
S	67	ME	257.4	13.1	21.4	無し	経口避妊薬飲んでない
平均±標準 偏差 n=8	47.25 ± 11.78		190.86 ±39.24	13.41 ±1.02	24.98 ± 5.41		

以上のフェリチン値が高値で除外症例を病名で集計しなおすと以下ようになります、これらの全ての婦人例で、鉄剤の投与は有りませんでした。

表 7-3. 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

表 7-4. 検査日から 6 か月以内に鉄剤経口投与を受けていて、集計から除外した症例 14 例

婦人 記号	受 診 日 満 年 齢	区分	フェリ チ ン ng/m L	血色素 量	血小板 数 10 <sup>4</sup> /μℓ	ピル使用の有無 ソフィア A:SOP プラノバル:PLA	貧血の誘因
S	48	Ab*RE	5	7.7	22.2	無し	子宮腺筋症で過多月経。慢性的貧血
O	42	Ab*OC	20	12.9	17.8	有り：SOP	adenomyosis
S	31	Ab*OC	13	14.9	31	有り：SOP	慢性的貧血 よく子宮内膜増殖症になる。ピロリ 菌除菌後。
N	47	Ab*OC	17	14.8	24.8	あり：SOP	子宮腺筋症
Y	42	Ab*RE	22	13.4	32	無し	トリコモナス膣炎治療中
M	43	Ab*OC	15	12.8	27.5	有り：SOP	ピロリ菌除菌後。
Y	64	Ab*ME	26	12.8	23.4	HRT 中	胃がんで胃切除後
S	23	Ab*OC	29	13.8	23.8	有り：SOP	
H	45	Ab*RE	19	13.8	25	無し	プリモジアンデポーを月 1 回注射し てる
T	57	Fu*RE	36.5	12	27.1	無し	48 歳ぐらいで閉経、ずっと貧血。 治療開始時 Hb=4.5 の重症貧血。
H	43	Fu*RE	3.1	12.7	17.1	無し	ピロリ菌除菌後。
H	48	Fu*OC	14.8	12.2	28.8	有り：PLA	慢性的貧血 子宮腺筋症
N	23	Fu*RE	13.4	13.8	19.5	無し	
S	38	Fu*OC	2.5	9.3	42.1	有り：トリキュラ	低コレステロール=131

						—	貧血 子宮腺筋症。
平均	42.		16.88	12.64	25.86		
±標準偏差	43		±9.72	±1.97	±6.50		
n=14	11.35						

## 検査結果

### 1. 血色素量 (Hb)、血清フェリチン値 (Fer) 及び血小板数 (PL) 平均値等の各群別一覧表 表 8.

	Ab:2016.10.1 - 2019.3.31 測定法: CLIA 法、試薬: アーキテクト・フェリチン (Abbott) <b>フェリチン値 200 以上除外</b>	Fu:(2019.4.1 - 2020.8.31) 測定法: CLEIA 法、試薬: ルミパルスプレストフェリチン (富士レビオ) <b>フェリチン値 150 以上除外</b>	合計 Ab+Fu	平均値の差の検定 P 値 (Ab と Fu の値の) 有意確率
<b>OC:ピル内服中 延べ例数</b>	<b>88</b>	<b>67</b>	<b>155</b>	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	13.46±0.95	13.39±1.02	13.43±0.981	0.6604
血色素量 最小~最大 g/dL	9.6~15.6	8.5~16.1	8.5~16.1	
<b>フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml</b>	<b>55.8±31.6</b>	<b>40.410±30.992</b>	<b>49.15±32.165</b>	<b>0.0029**</b>
フェリチン値 最小~最大 ng/ml	2~151	2~132.8	2~151	
<b>e 底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml</b>	<b>3.766±0.874</b>	<b>3.329±0.975</b>	<b>3.577±0.941</b>	<b>0.0039**</b>
<b>e 底対数変換フェリチン値の 95%信頼区間</b>	<b>3.581~3.951</b>	<b>3.091~3.567</b>		
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /μL	27.677±6.646	30.091±6.252	28.717±6.569	0.0229**
血小板数 最小~最大	16.4~44.3	18~44.5	16.4~44.5	
血清鉄 平均±標準偏差 μg/dL	112.876±44.833	115.254±41.973	113.904±43.496	
血清鉄 最小~最大	2.1~233	21~237	2.1~237	
<b>PR:妊娠中 延べ例数</b>	<b>139</b>	<b>69</b>	<b>208</b>	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	12.48±1.06	12.50±1.22	12.49±1.11	0.9032
血色素量 最小~最大 g/dL	8.1~15	8.4~14.5	8.1~15	
<b>フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml</b>	<b>40.1±33.7</b>	<b>29.0±21.8</b>	<b>36.4±30.7</b>	<b>0.0136*</b>
フェリチン値 最小~最大 ng/ml	2~163	2.3~96.9	2~163	
<b>e 底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml</b>	<b>3.340±0.899</b>	<b>3.025±0.923</b>	<b>3.235±0.917</b>	<b>0.0193*</b>
<b>e 底対数変換フェリチン値の 95%信頼区間</b>	<b>3.189~3.491</b>	<b>2.803~3.247</b>		
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /μL	25.028±5.039	26.474±5.713	25.508±5.302	0.0639
血小板数 最小~最大	13.4~37.5	15.8~45.5	13.4~45.5	



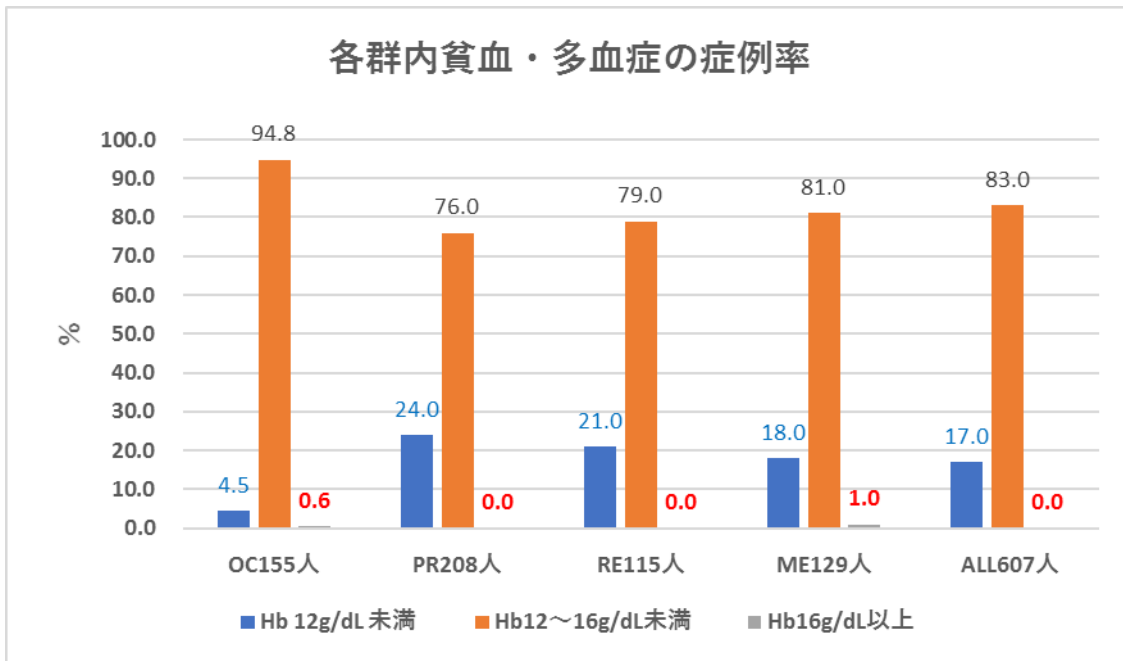
血清鉄 平均±標準偏差 µg/dL	100.604±47.485	93.014±44.395	98.087±46.514	
血清鉄 最小～最大	10～216	11～189	10～216	
<b>RE：非妊娠 and ピル非内服(49歳まで)</b> 延べ例数	<b>67</b>	<b>48</b>	<b>115</b>	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	12.41±1.61	13.12±1.18	12.71±1.48	0.0107*
血色素量 最小～最大 g/dL	5.9～14.7	10.1～15.6	5.9～15.6	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	48.3±47.5	41.796±37.065	45.60±43.366	0.4304
フェリチン値 最小～最大 ng/ml	1～183	2.2～141.2	1～183	
e底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	3.206±1.345	3.247±1.103	3.223±1.245	0.8626
e底対数変換フェリチン値の95%信頼区間	2.878～3.534	2.927～3.567		
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /µL	26.407±7.530	26.348±5.274	26.383±6.655	0.9629
血小板数 最小～最大	15.7～56.1	14.9～36.8	14.9～56.1	
血清鉄 平均±標準偏差 µg/dL	84.642±43.616	82.708±38.577	83.835±41.423	
血清鉄 最小～最大	9～201	11～174	9～201	
<b>ME：非妊娠 and ピル非内服 (50歳以上)</b> 延べ例数	<b>90</b>	<b>39</b>	<b>129</b>	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	12.85±1.77	12.99±0.97	12.89±1.57	0.6434
血色素量 最小～最大 g/dL	4.5～15.5	11.1～16.8	4.5～16.8	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	85.2±51.5	71.34±36.37	81.026±47.73	0.1303
フェリチン値 最小～最大 ng/ml	2～197	10.4～137.6	2～197	
e底対数変換フェリチン値 平均 ±標準偏差 ng/ml	4.152±0.935	4.089±0.675	4.133±0.863	0.7048
e底対数変換フェリチン値の95%信頼区間	4.112～4.192	3.87～4.308		
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /µL	24.003±7.773	26.085±7.635	24.633±7.762	0.1626
血小板数 最小～最大	7.3～51.7	8～46.5	7.3～51.7	
血清鉄 平均±標準偏差 µg/dL	95.644±37.035	101.897±32.826	97.535±35.804	
血清鉄 最小～最大	9～172	59～207	9～207	
<b>ALL:合計</b>	<b>384</b>	<b>223</b>	<b>607</b>	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	12.78±1.40	12.98±1.16	12.86±1.32	0.0718
血色素量 最小～最大	4.5～15.6	8.4～16.8	4.5～16.8	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	55.7±44.1	42.586±33.96	50.88±41.12	0.00014***
フェリチン値 最小～最大 ng/ml	1～197	2～141.2	1～197	
e底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	3.605±1.053	3.350±1.005	3.511±1.042	0.0036**
e底対数変換フェリチン値の95%信頼区間	3.499～3.711	3.217～3.483		
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /µL	25.634±6.694	27.465±6.362	26.307±6.628	0.000995***
血小板数 最小～最大	7.3～56.1	8～46.5	7.3～56.1	
血清鉄 平均±標準偏差 µg/dL	99.469±44.713	99.031±42.151	99.308±43.755	
血清鉄 最小～最大	2.1～233	11～237	2.1～237	

2. OC 群 155 例ピルの種類別 グループの年齢、諸検査値 一覧表 (ミレーナ症例 20 例を含む) 表 9.

	Ab:2016.10.1 – 2019.3.31 測定法: CLIA 法、試薬: アーキテクト・フェリチン (Abbott) フェリチン値 200 以上除外	Fu:(2019.4.1 – 2020.8.31) 測定法: CLEIA 法、試薬: ルミパルスプレストフェリチン (富士レビオ) フェリチン値 150 以上除外	合計 Ab+Fu	平均値の差の検定 P 値 (Ab と Fu の値の) 有意確率
<b>OC: ソフィア A 延べ例数</b>	<b>51</b>	<b>2</b>	<b>53</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	35.863±6.509	32±7.071	35.717±6.500	
年齢最小～最大 歳	19~48	27~37	19~48	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	60.392±36.839	25.25±27.506	59.066±36.948	
フェリチン値 最小～最大 ng/ml	2~151	5.8~44.7	2~151	
e 底対数変換フェリチン値平均±標準偏差 ng/ml	3.768±1.029	2.779±1.444	3.731±1.046	
e 底対数変換フェリチン値 最小～最大 ng/ml	0.693~5.017	1.758~3.80	0.693~5.017	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	13.306±1.020	13.2±0.566	13.302±1.003	
血色素量 最小～最大 g/dL	9.6~15.3	12.8~13.6	9.6~15.3	
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /μL	27.725±6.354	33.9±1.838	27.958±6.348	
血小板数 最小～最大 10 <sup>4</sup> /μL	16.4~44.3	32.6±35.2	16.4~44.3	
<b>OC: プラノバール 延べ例数</b>	<b>25</b>	<b>60</b>	<b>85</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	35.56±6.659	36.167±7.303	35.988±7.085	
年齢最小～最大 歳	20~46	21~50	20~50	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	52.96±22.995	41.16±31.512	44.631±29.627	
フェリチン値 最小～最大 ng/ml	7~100	2~132.8	2~132.8	
e 底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	3.820±0.654	3.367±0.944	3.500±0.890	
e 底対数変換フェリチン値 最小～最大 ng/ml	1.946~4.605	0.693~4.889	0.693~4.889	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	13.836±0.778	13.453±1.044	13.566±0.984	
血色素量 最小～最大 g/dL	12.2~15.6	8.5~16.1	8.5~16.1	
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /μL	28.056±8.460	29.98±6.502	29.414±7.136	
血小板数 最小～最大 10 <sup>4</sup> /μL	17.2~43.3	18~44.5	17.2~44.5	
<b>OC: トリキュラー28 延べ例数</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	34.667±6.946	38.6±7.127	35.824±7.02	
年齢最小～最大 歳	25~47	20~49	25~49	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	42.333±16.233	37.48±29.643	40.906±20.151	

フェリチン値 最小～最大 ng/ml	11~59	4.8~64.2	4.8~64.2	
e 底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	3.645±0.521	3.104±1.333	3.223±1.245	
e 底対数変換フェリチン値 最小～最大 ng/ml	2.40~4.078	1.569~4.162	1.569~4.162	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	13.35±0.821	12.66±0.6107	13.147±0.813	
血色素量 最小～最大 g/dL	11.8~14.4	12~13.3	11.8~14.4	
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /μL	26.642±2.841	29.9±3.620	27.6±3.342	
血小板数 最小～最大 10 <sup>4</sup> /μL	23.4~32	24.7~33.4	23.4~33.4	
<b>OC 合計</b>	<b>88</b>	<b>67</b>	<b>155</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	35.6±6.5	36.2±7.2	35.88±6.84	0.5907
年齢最小～最大 歳	19~48	21~50	19~50	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	55.818±31.604	40.410±30.992	49.158±32.165	0.0029**
フェリチン値 最小～最大 ng/ml	2~151	2~132.8	2~151	
e 底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	3.766±0.874	3.329±0.975	3.577±0.941	0.0039**
e 底対数変換フェリチン値 最小～最大 ng/ml	0.693~5.017	0.693~4.889	0.693~5.017	
e 底対数変換フェリチン値の 95%信頼区間 ng/ml	3.581~3.951	3.091~3.567		
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	13.463±0.952	13.39±1.02	13.43±0.981	0.6604
血色素量 最小～最大 g/dL	9.6~15.6	8.5~16.1	8.5~16.1	
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /μL	27.672±6.646	30.091±6.252	28.717±6.569	0.0229**
血小板数 最小～最大 10 <sup>4</sup> /μL	16.4~44.3	18~44.5	16.4~44.5	
<b>ミレーナ 延べ例数</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	
年齢平均±標準偏差 歳	40.3±5.964	40.2±7.569	40.25±6.632	
年齢最小～最大 歳	26~47	27~53	26~53	
フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	97±31.436	84.72±39.526	90.86±35.325	
フェリチン値 最小～最大 ng/ml	57~97	33.6~141.2	33.6~90.86	
e 底対数変換フェリチン値 平均±標準偏差 ng/ml	4.530±0.310	4.331±0.505	4.431±0.420	
e 底対数変換フェリチン値 最小～最大 ng/ml	4.043~5.081	3.515~4.950	3.515~5.081	
血色素量 平均±標準偏差 g/dL	13.67±0.801	13.58±0.818	13.625±0.789	
血色素量 最小～最大 g/dL	12.3~14.7	11.9~14.4	11.9~14.7	
血小板数 平均±標準偏差 10 <sup>4</sup> /μL	28.12±7.537	25.7±6.091	26.91±6.784	
血小板数 最小～最大 10 <sup>4</sup> /μL	17.4~41.2	14.9~35	14.9~41.2	

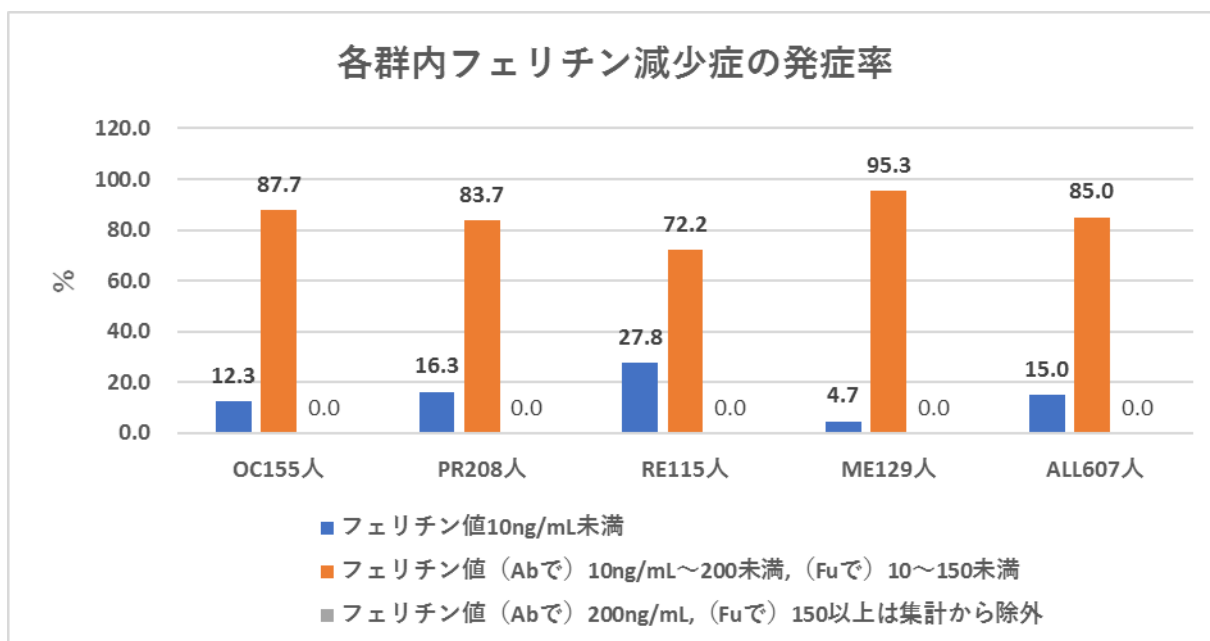
3. 各群内貧血・多血症の症例率、各群内フェリチン減少症の発症率、各群内血小板減少・増多症の発症率、  
図 2-1. 各群内貧血・多血症の発症率



各群内貧血・多血症の発症率：ピル内服群（OC）は他群に比べて、貧血は4.5%と有意に少ないが、多血症は0.6%（1例：36歳、P=G=1、ピル5年使用、Hb=16.1、Fer=23.8、PL=23.6）で他群と差はない。 $\chi$ 二乗検定値

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	25.57	17.37	13.21
			P値	0.000000426	0.00003073	0.000279
		判定(有意水準5%)	有意差あり	有意差あり	有意差あり	

図 2-2. 各群内フェリチン過少症の発症率 図 2-2.

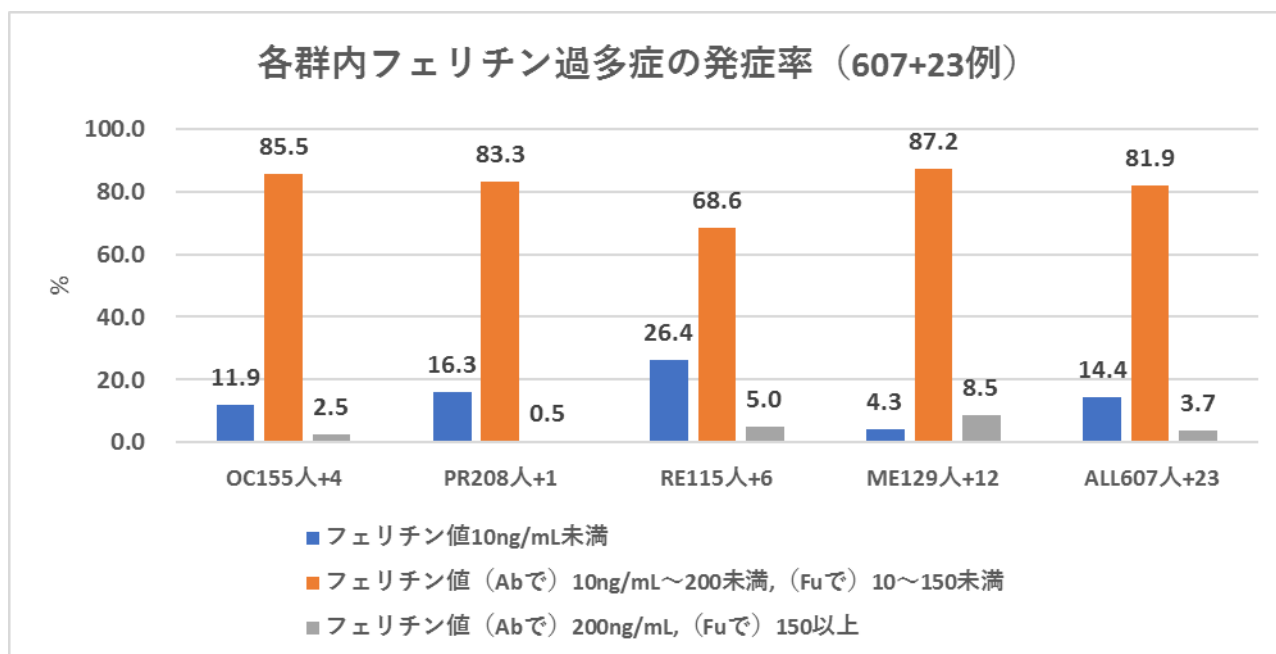


各群内フェリチン減少症の発症率：ピル内服群（OC）は、妊娠群（PR）とは有意差なく、RE群より有意に小さいが、ME群より大きい。

χ二乗検定表

検定事項	検定方法	比較標本	PR208 人	RE115 人	ME129 人	
フェリチン減少 ( Fer10ng/mL 未満)	χ二乗	OC155 人	χ二乗値	1.19	10.44	5.075
			P 値	0.275	0.0012	0.024
		判定 (有意 水準 5%)	有意差なし	有意差あり	有意差あり	

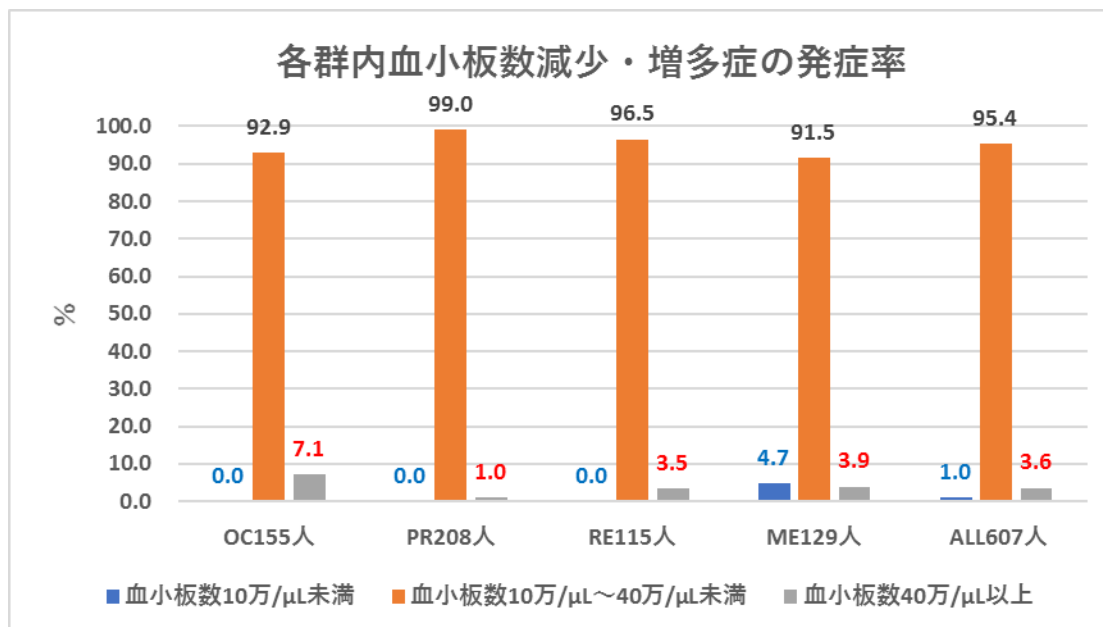
図 2-3. 各群内フェリチン過少症、過多症の発症率 (対象 607+23 例で)



各群別のフェリチン過多症の症例率も提示したいので、フェリチン過多症の 23 例を合算して、全症例数 ALL を 630 例にした棒グラフを以下に示しました。それによると、ピル内服群 OC は 2.5% (4 例) で、PR 群 (妊娠婦人) や RE 群とは、有意差なしですが、ME 群 8.5% (12 例) より有意に低率でした。

検定事項	検定方法	比較標本	PR208 人	RE115 人	ME129 人	
フェリチン過多 (Ab で 200ng/mL 以上、Fu で 150 以上)	χ二乗	OC155 人	χ二乗値	2.796	1.191	5.319
			P 値	0.094	0.275	0.021
		判定 (有意 水準 5%)	有意差なし	有意差なし	有意差あり	

図 2-4. 各群内血小板減少・増多症の発症率



各群内血小板減少・増多症の症例率：ピル内服群（OC）には血小板減少症は0%と、PR群やRE群と同率ですが、増加症7%（11例）については、PR群より有意に大きく、RE群及びME群とは有意差無しでした。

**χ二乗検定**。その11名のその他の項目は以下の表10.に提示しました。

検定事項	検定方法	比較標本	PR208人	RE115人	ME129人
血小板数増加 ( $40^4/\mu\text{L}$ 以上)	χ二乗	OC155人	χ二乗値	9.682	1.647
			P値	0.0019	0.199
		判定（有意水準5%）	有意差あり	有意差なし	有意差なし

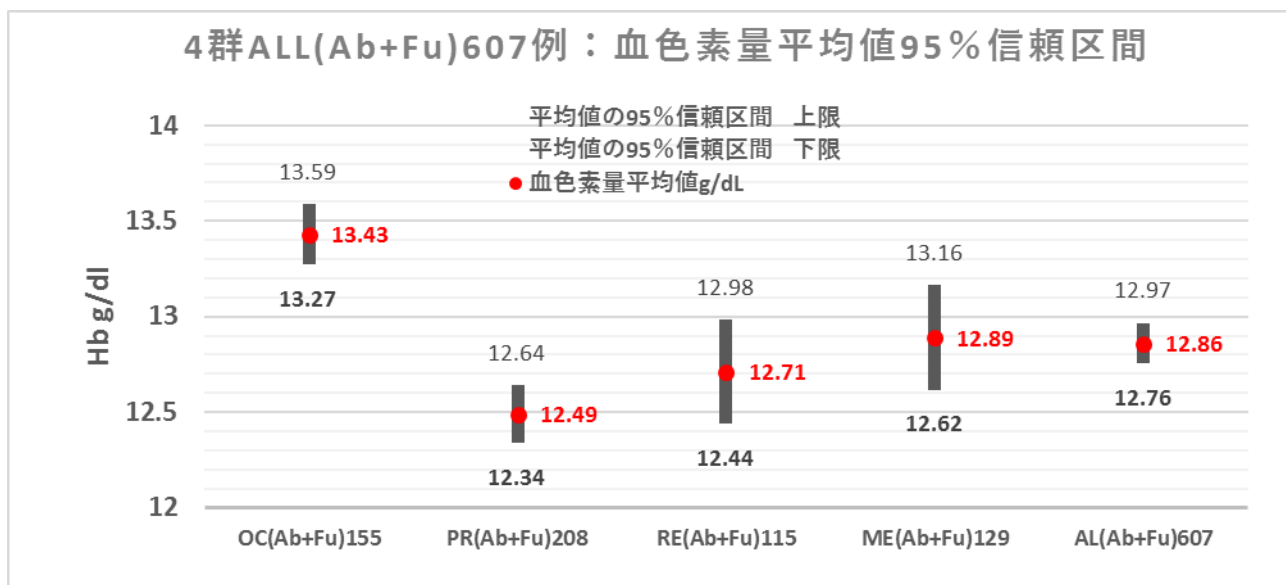
表10. OC:ピル内服群での血小板増加症の11例の他の検査値

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 $10^4/\mu\text{L}$	備考
M	19	Ab*OC	54	15.3	41.6	ピル1年
Y	40	Ab*OC	102	13.4	44.3	ピル6年
N	37	Ab*OC	31	13.5	40.1	
I	35	Ab*OC	51	14.6	41.8	
I	37	Ab*OC	72	13.1	42.7	ピロリ菌感染慢性胃炎
Y	42	Ab*OC	100	13.7	43.3	ピル7年
I	36	Fu*OC	56.8	14.4	44.5	
I	38	Fu*OC	81.1	13	42.1	ピロリ菌感染慢性胃炎
M	24	Fu*OC	8.1	12.8	40.5	
I	37	Fu*OC	75.1	15	44.2	
Y	43	Fu*OC	95	13.8	41.9	ピル使用9年
平均値	35.27		66.01	13.87	42.45	
SD	6.98		28.08	0.80	1.43	

4. 血色素量平均、血小板数平均、フェリチン値平均の比較 (母集団平均値の95%信頼区間比較図)

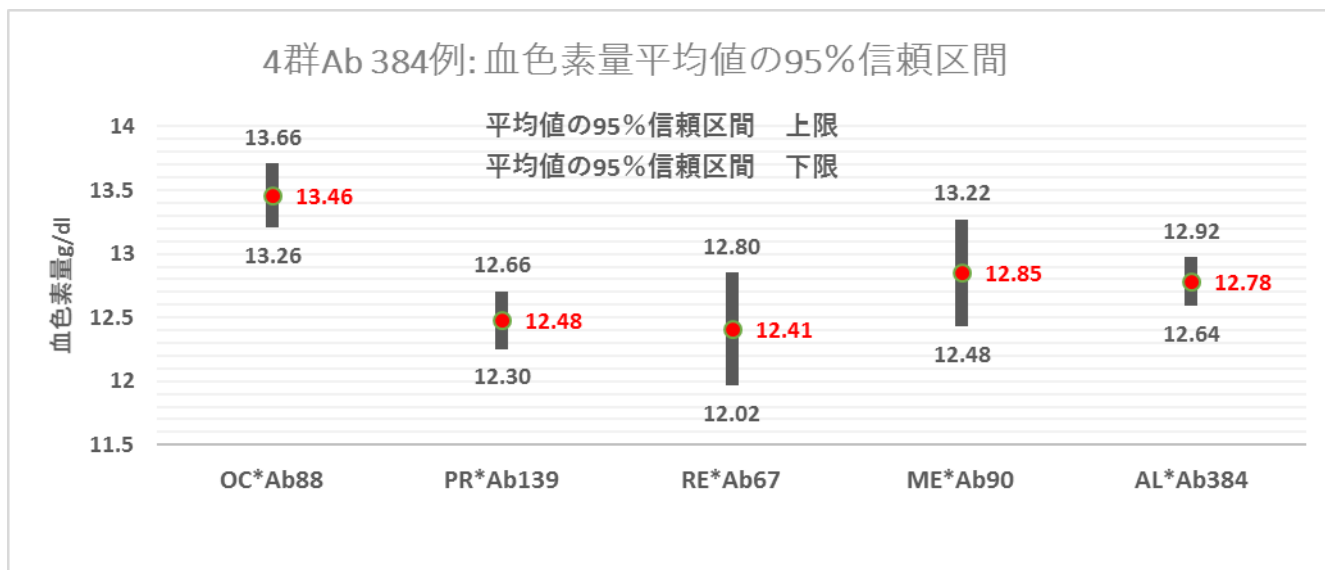
4-1. 血色素量平均 95%信頼区間比較

図 3-1. 4群 607例 血色素量 母集団平均値の95%信頼区間比較



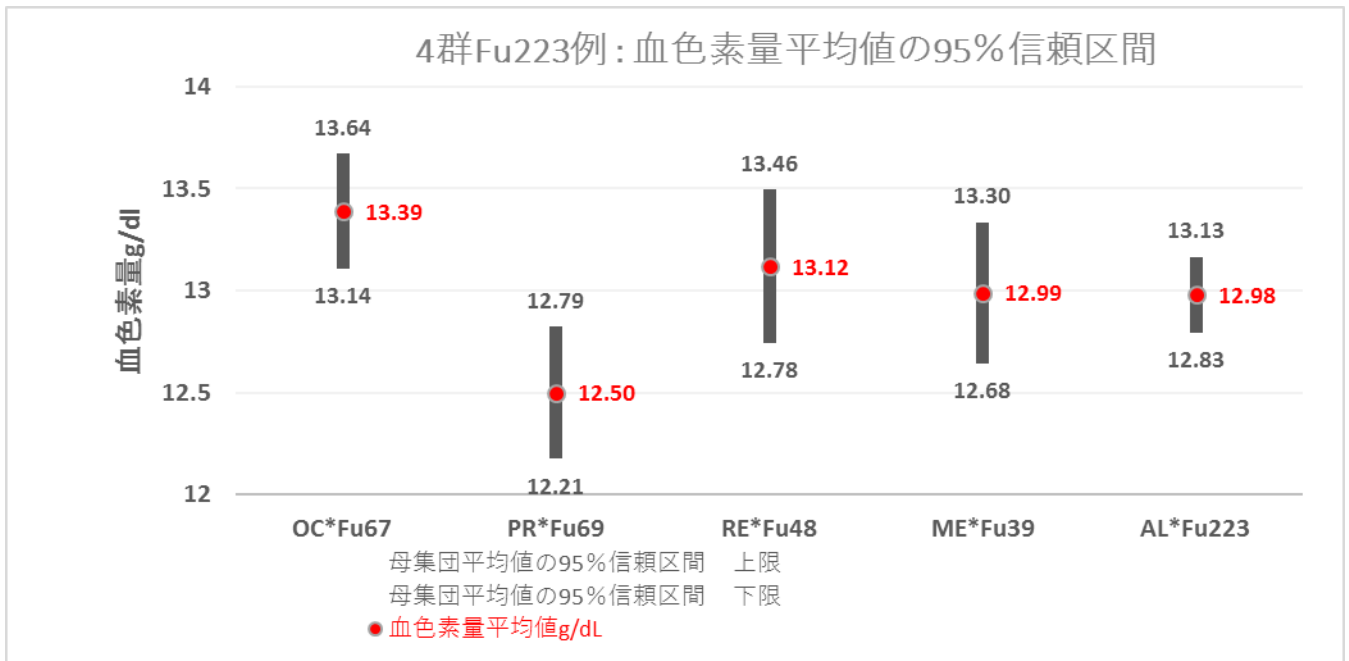
OC(Ab+Fu)群の血色素量平均値は、95%信頼区間が他の3群と重なっていないので、5%の有意水準で他の3群より大きいことが分かります。

図 3-2. 4群 Ab384例 血色素平均値の95%信頼区間比較



Abの検査法グループだけで見ても、OC\*Ab群の血色素量平均値は、95%信頼区間が他の3群と重なっていないので、5%の有意水準で他の3群より大きいことが分かります。

図 3-3. 4群 Fu223例 血色素平均値の95%信頼区間比較



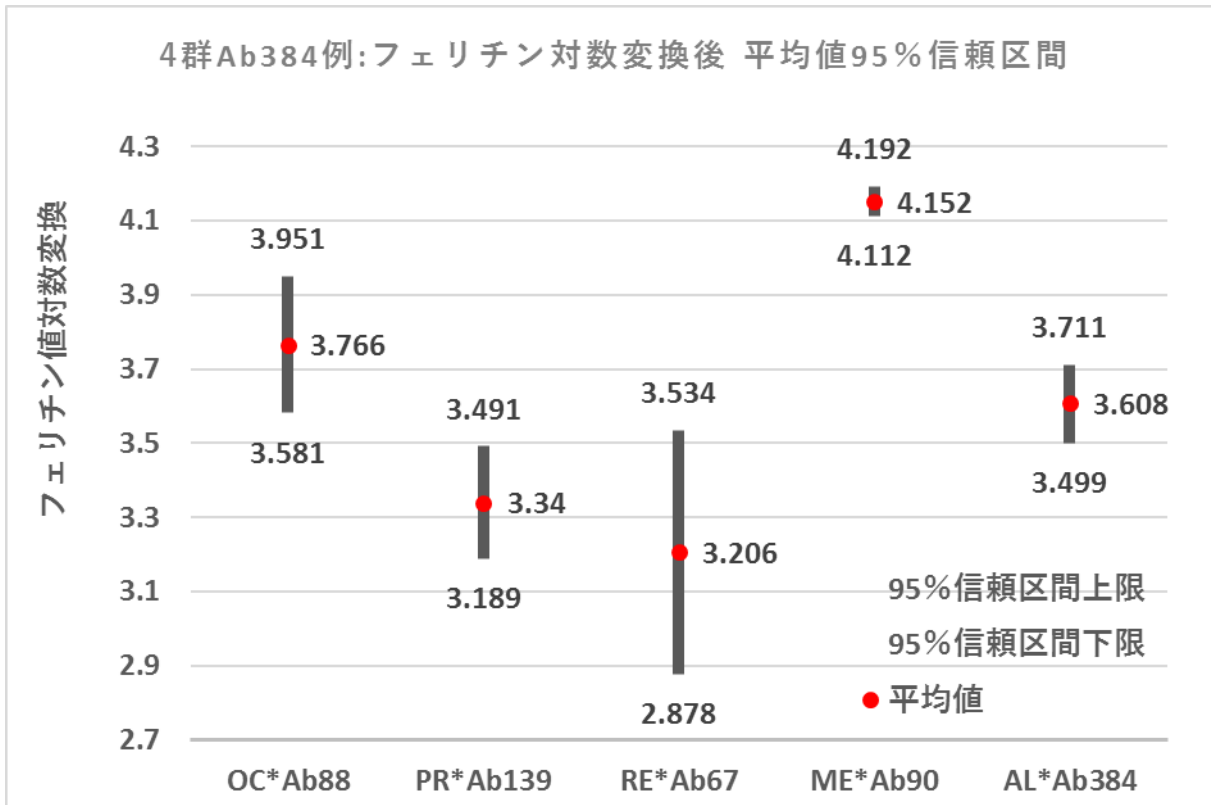
Fu の検査法だけのグループで見ると、OC\*Fu 群の血色素量平均値は、95%信頼区間が妊娠群 (PR) とは重なっていませんが、他の RE、ME 群とは重なりがあります。

#### 4-2. フェリチン値の平均値の比較 (平均値の 95%信頼区間比較図)

先の統計処理で述べましたように、そのままのフェリチン値では、正規分布とはかなり異なる分布図になっていますので (文献解説：OC\*Ab88 例、OC\*Fu67 例のフェリチン測定値の度数分布表)、測定値を自然対数変換して、正規分布に近づけました。(Excel では、LN 関数) (文献解説：OC\*Ab88 例と OC\*Fu67 例のフェリチン測定値の自然対数変換後の度数分布表) (他の論文でもよく活用されている手法です) ここで、注意ですが、対数変換値の平均値 (対数変換値の相加平均値) から逆算して (べき乗変換)、元の平均値を EXCEL ソフト (EXP 関数) で求めると、算出される、その値は、元の値の相加平均値 (算術平均ともいう) と合致せず、別の値の相乗平均値 (幾何平均値ともいう) になるという事です。また、標準偏差も同様に幾何標準偏差になります。幾何標準偏差は相加標準偏差とは範囲の計算での利用法は異なります。例えば、約 68% の範囲では、幾何平均値 ± 幾何 SD ではなく、幾何平均値 ÷ 幾何 SD ~ 幾何平均値 × 幾何 SD になります。約 95% の範囲では、幾何平均値 ± 2 幾何 SD ではなく、幾何平均値 ÷ 幾何 SD<sup>2</sup> ~ 幾何平均値 × 幾何 SD<sup>2</sup> になります。文献解説 4. 表 24. 参照

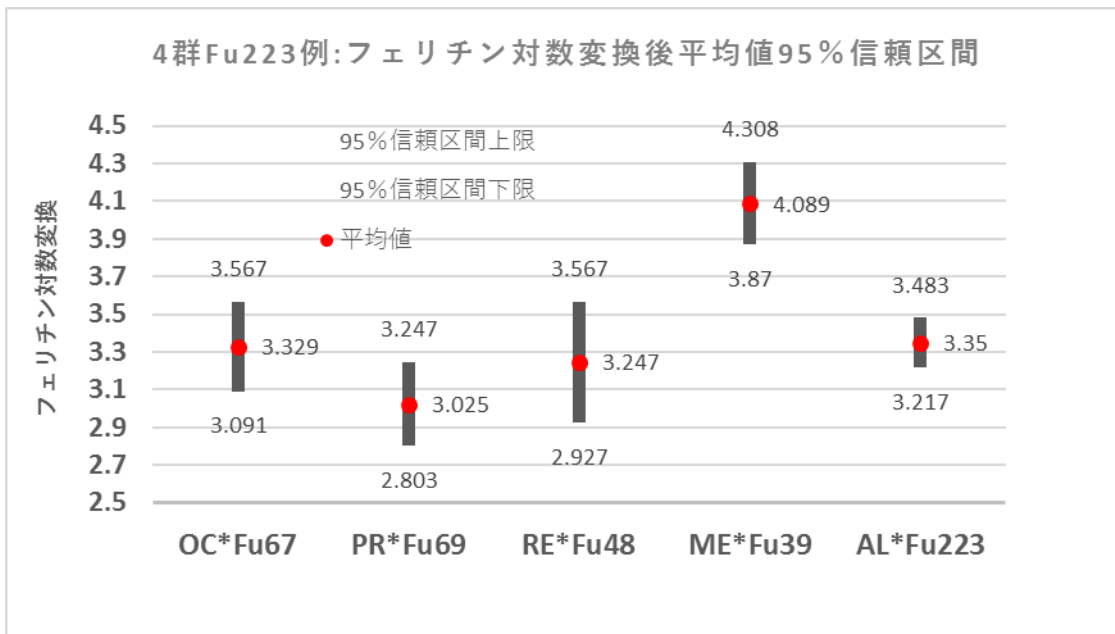
図 4-1. 4 群 Ab384 例：フェリチン自然対数変換後 平均値の 95%信頼区間比較





上図から明らかなように、ピル内服群（OC\*Ab）の平均値 95%信頼区間は PR\*Ab 及び RE\*Ab の上にあり、ME\*Ab の下にあり、それらの群と 5%有意水準で有意差があります。

図 4-2. 4 群 Fu223 例：フェリチン自然対数変換後 平均値の 95%信頼区間比較

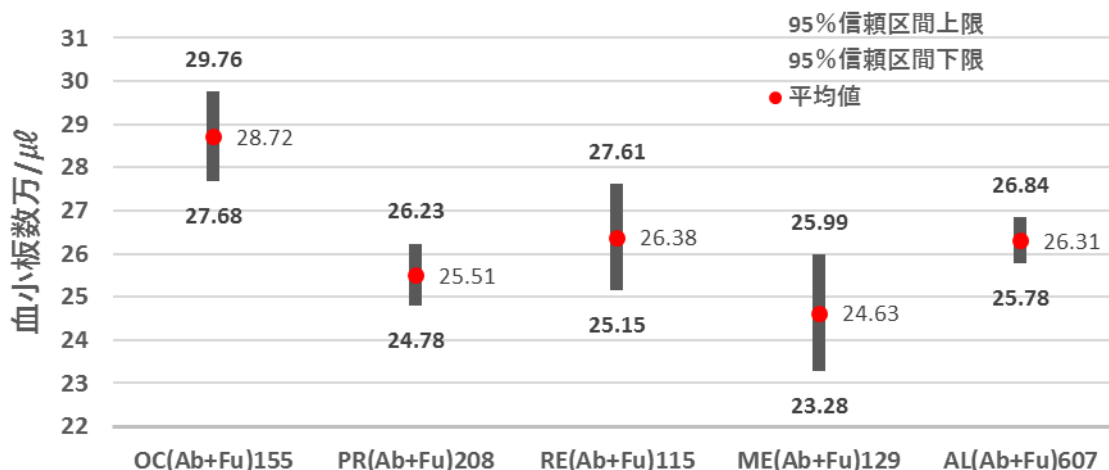


しかし、測定法が Fu の場合、ピル内服群（OC\*Fu）の平均値 95%信頼区間は PR\*Fu 及び RE\*Fu と重なりますが、ME\*Fu の下にありますので、ME\*Fu とは 5%有意水準で有意差があります。

#### 4-3. 血小板数平均値の比較（平均値の 95%信頼区間比較図）

図 5-1. 4 群 607 例 血小板数平均値 95%信頼区間比較

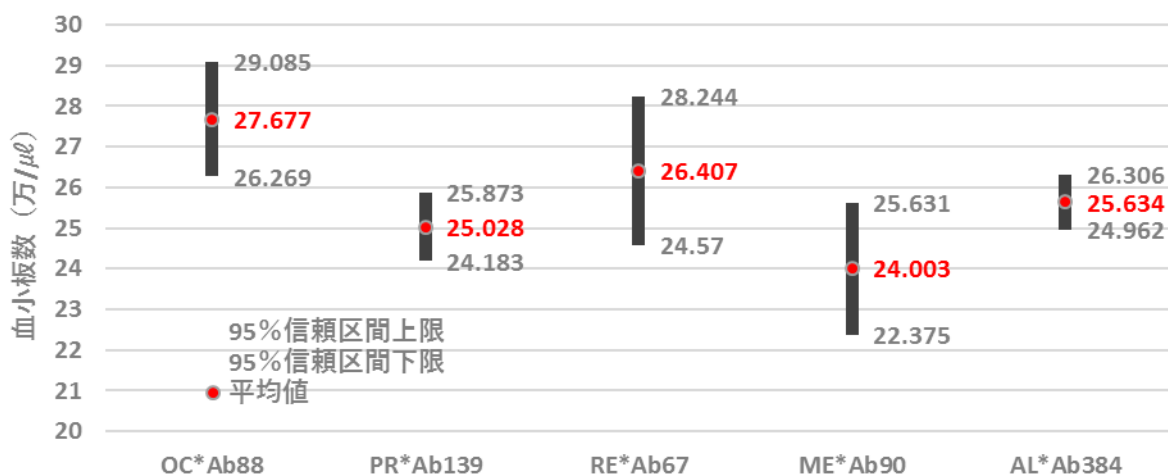
### 4群ALL(Ab+Fu)607例：血小板数平均値95%信頼区間



上の図で明らかなように、ピル内服群 OC (Ab+Fu) の血小板数平均値の、95%信頼区間は他の3群と重なっておらず、5%の有意水準で有意に大きいです。

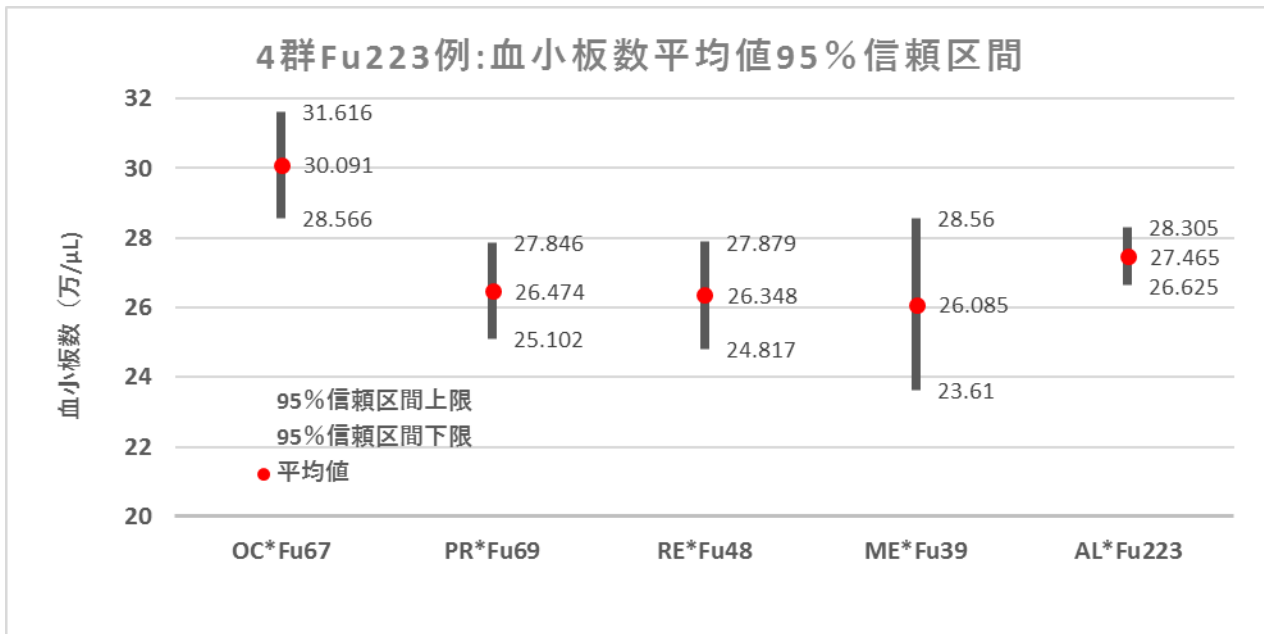
図 5-2. 4 群 Ab 384 例 血小板数平均値 95%信頼区間比較

### 4群Ab384例：血小板数平均値95%信頼区間



Ab の検査法グループに限定すれば、ピル内服群 (OC\*Ab) の血小板数平均値の、95%信頼区間は PR\*Ab、ME\*Ab と重なっていませんが、RE\*Ab とは重なりがあり、RE\*Ab 群とは有意差なしです。

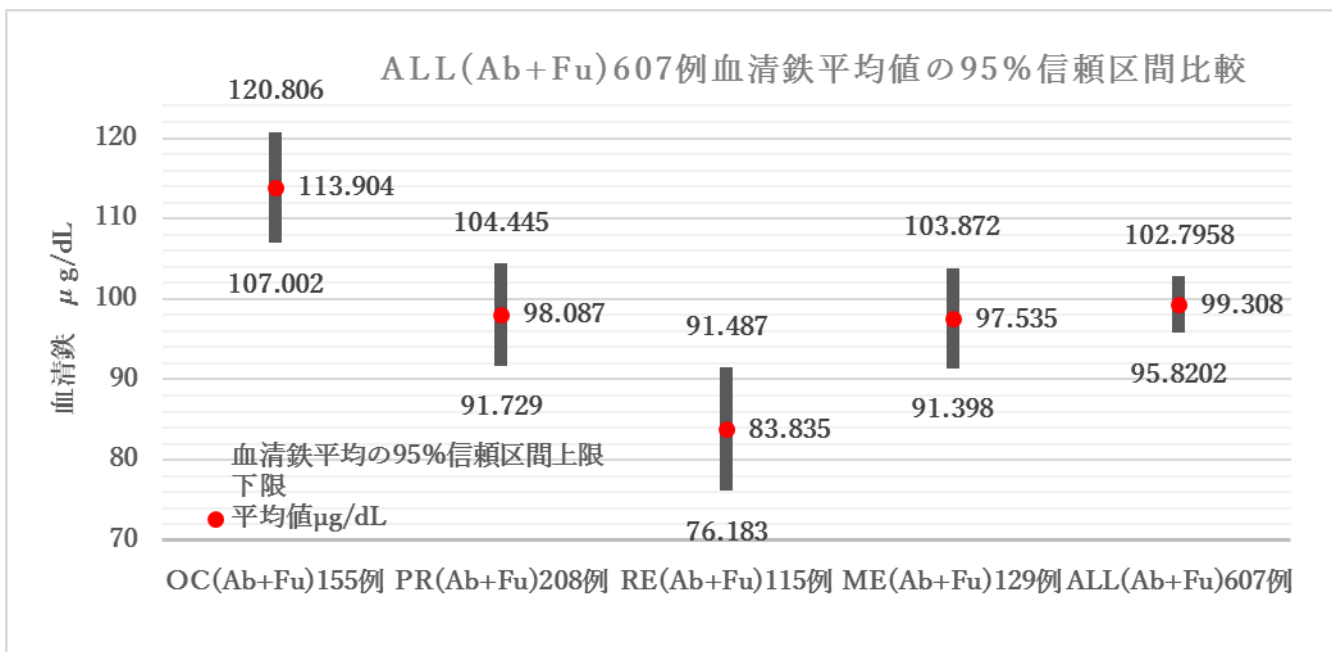
図 5-3. 4 群 Fu 223 例 血小板数平均値 95%信頼区間比較



また、Fu の検査法グループに限定すれば、ピル内服群 (OC\*Fu) の血小板数平均値の、95%信頼区間は他の 3 群と重なっておらず、5%の有意水準で有意差があります。

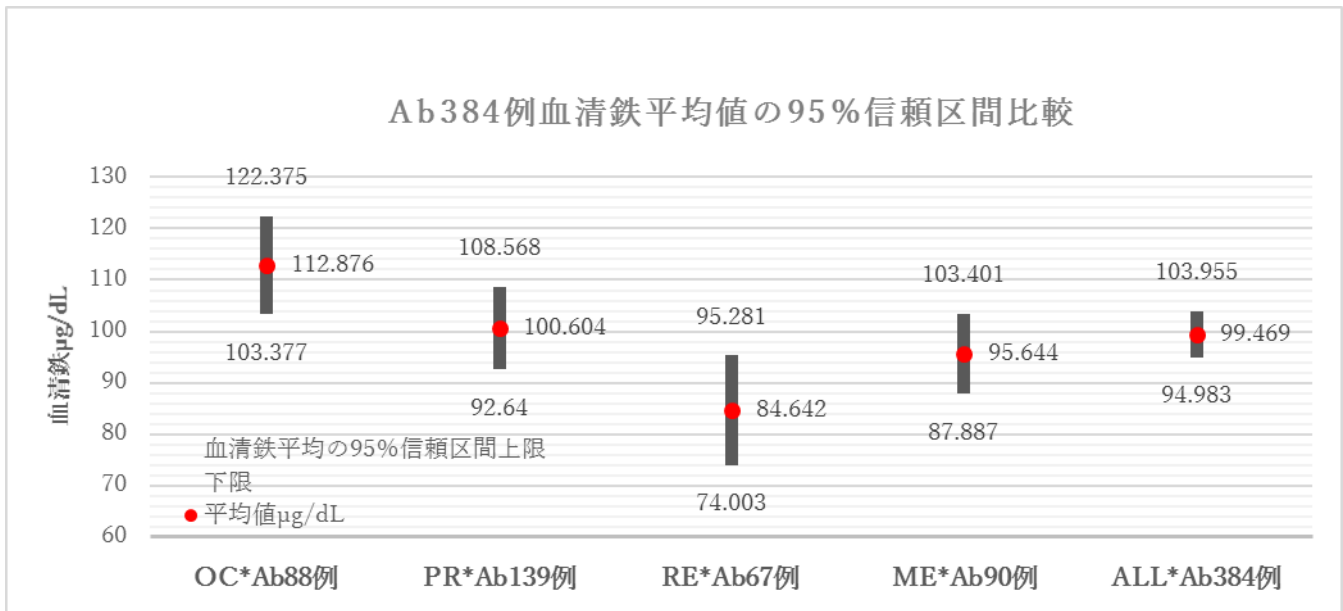
#### 4-4. 血清鉄平均値の比較 (平均値の 95%信頼区間比較)

図 6-1. 4 群 607 例 血清鉄平均値 95%信頼区間比較



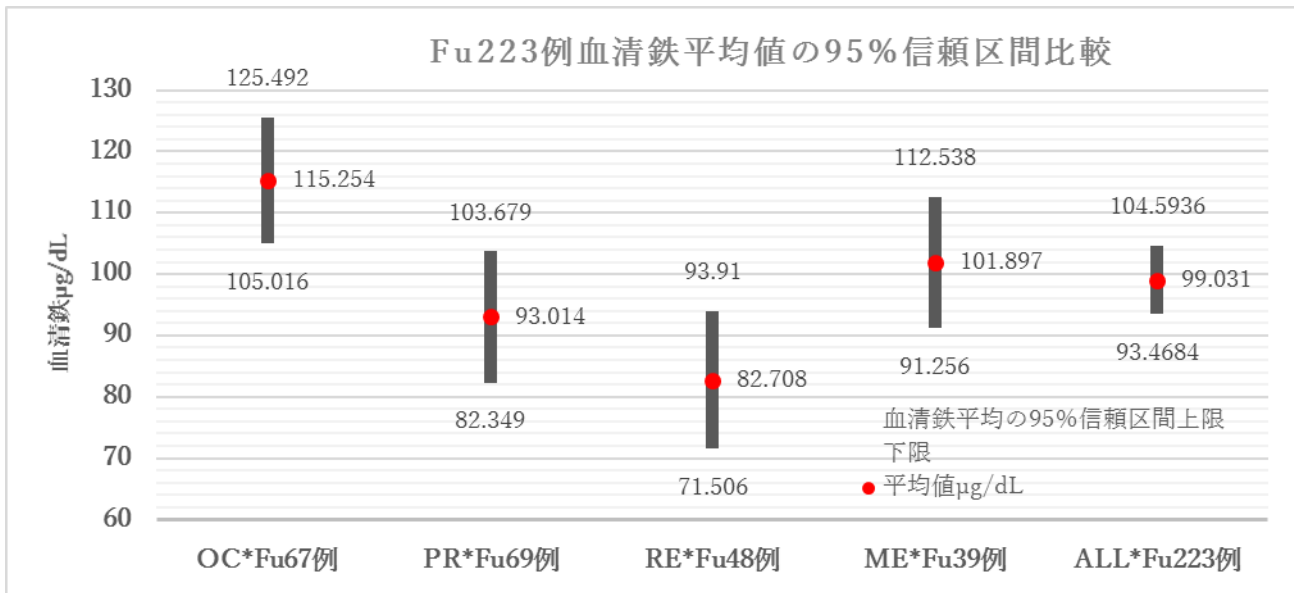
上図のように、ALL (Ab+Fu) 607 例に於いて、比較すると、ピル内服群 (OC) が他の群より有意に平均値は大きくなっていました。

図 6-2. 4 群 Ab 384 例 血清鉄平均値 95%信頼区間比較



Ab384例の中では、ピル内服群（OC）はRE群とのみ有意に血清鉄平均値は大きい結果でした。

図 6-3. 4群Fu223例 血清鉄平均値 95%信頼区間比較



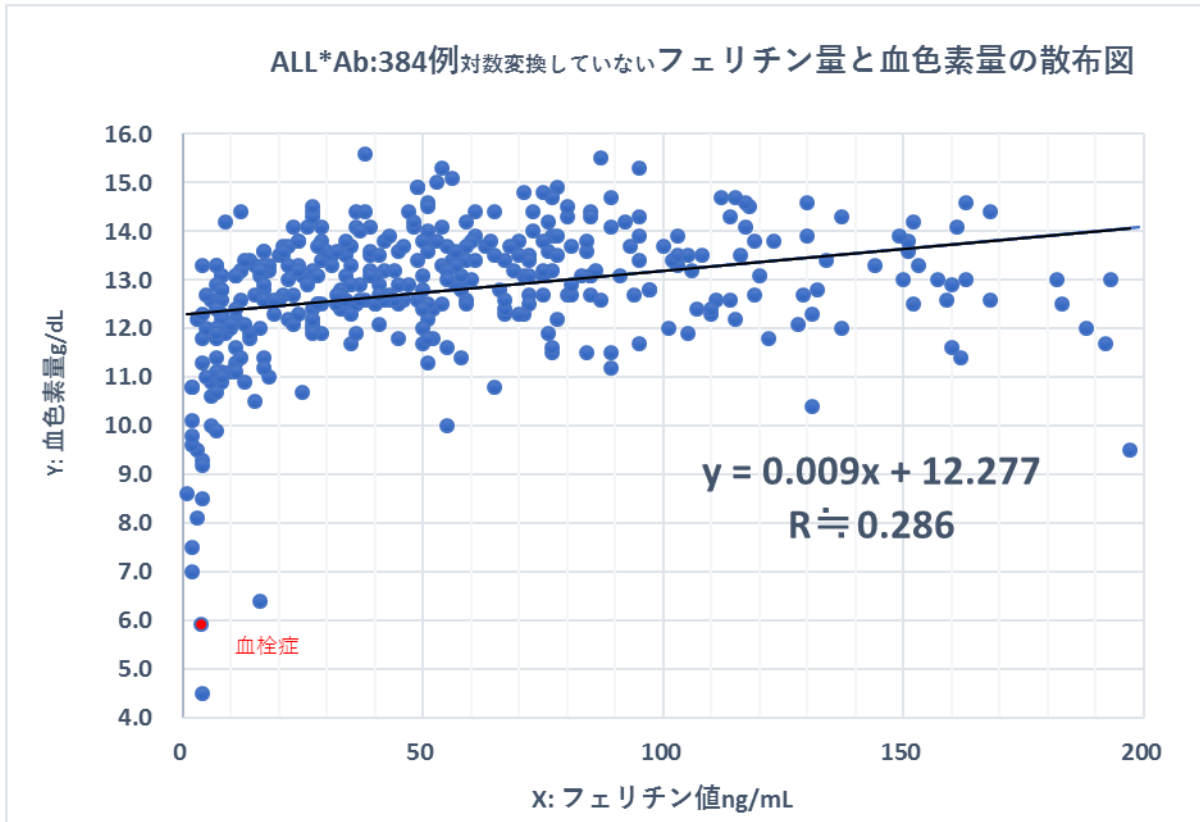
Fu223例の中では、ピル内服群は、妊娠群（PR）とRE群より、有意に血清鉄平均値は大きい結果でした。

## 5. フェリチン値と血色素量との散布図並びに相関係数 R

フェリチン値と血色素量の相関を調べるため、散布図を作成しました。

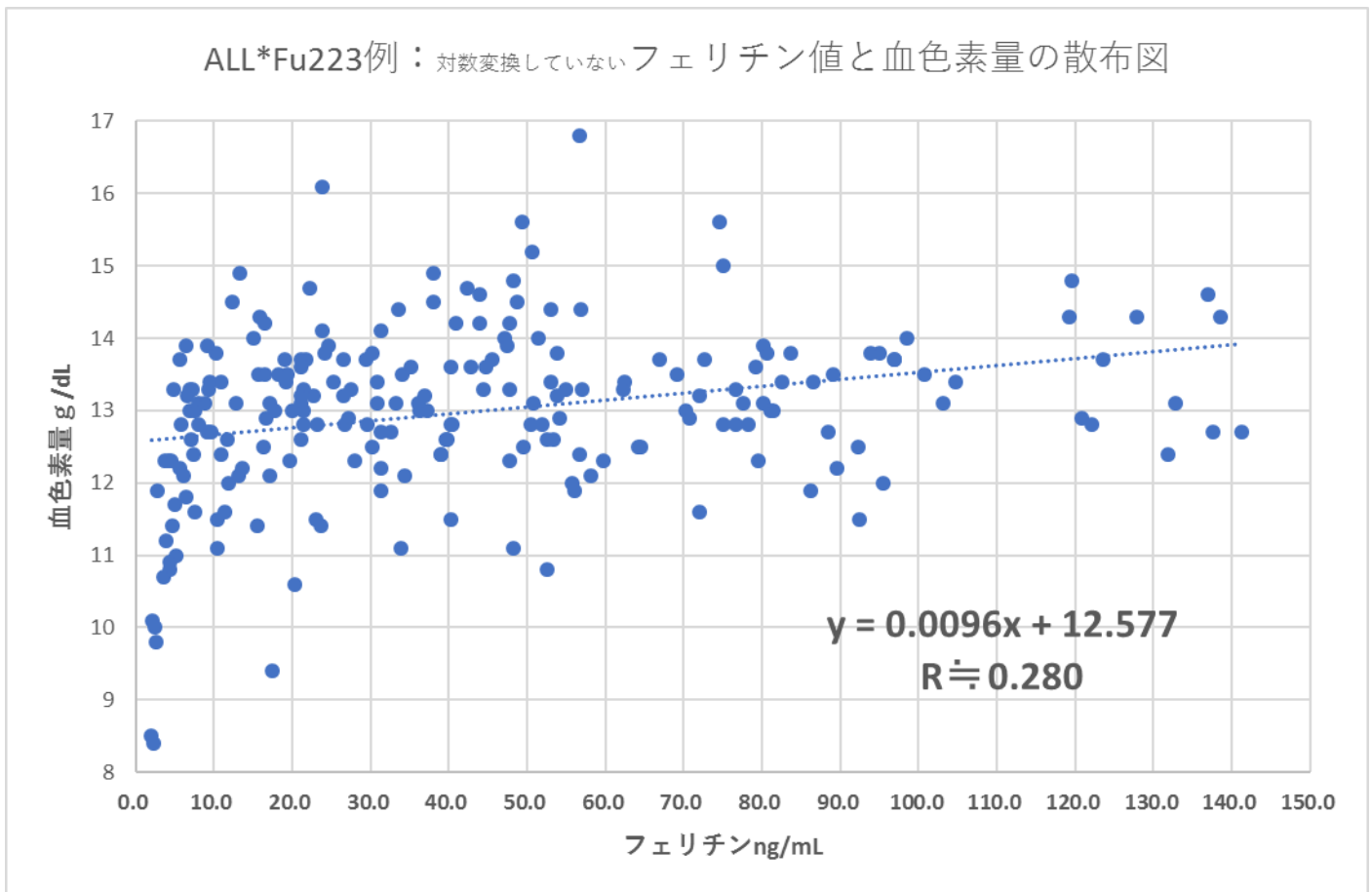
相関係数の評価は既に、3.統計処理法で提示しました。

図 7-1. ALL\*Ab384例での対数変換していないフェリチン値と血色素量の散布図



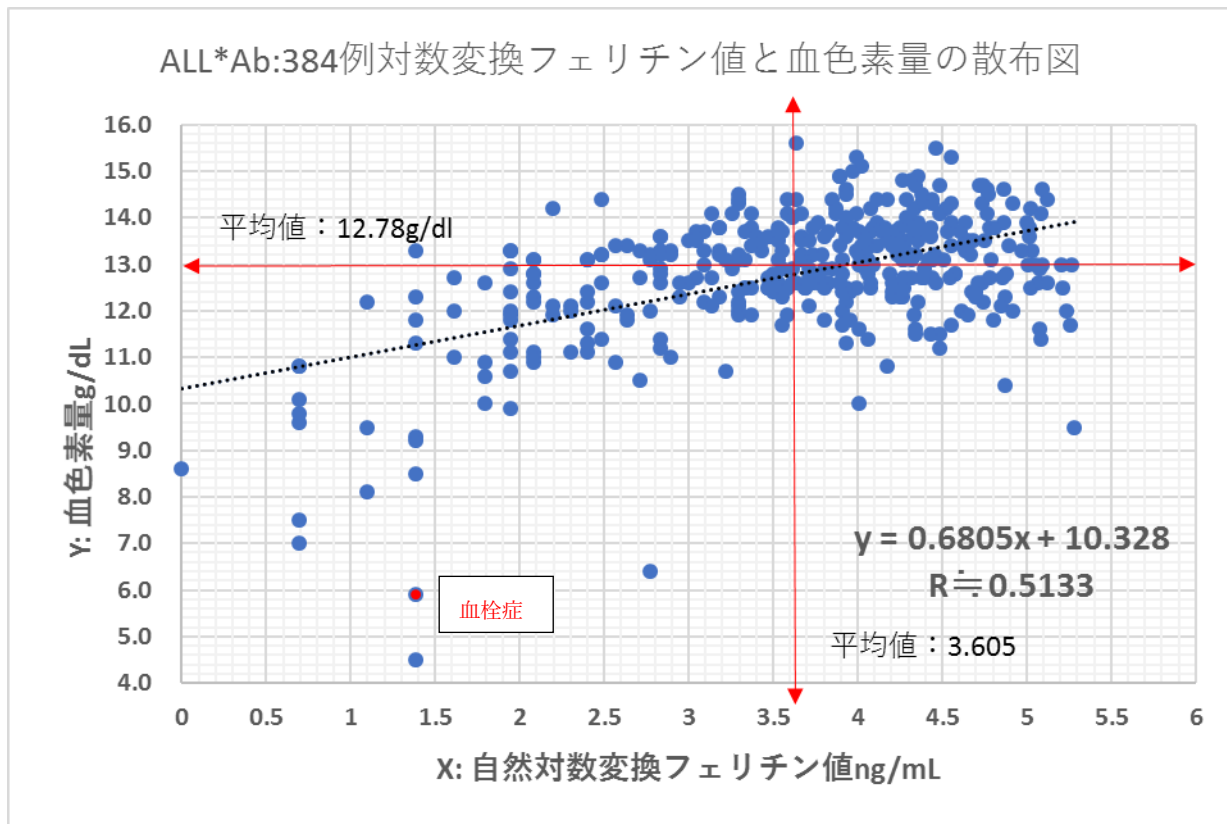
ALL\*Ab384 例において、上図のように、元のままのフェリチン値の散布図によれば、フェリチン値と血色素量の相関係数は 0.286 で相関無しになります。

図 7-2. ALL\*Fu223 例での対数変換していない、フェリチン値と血色素量の散布図



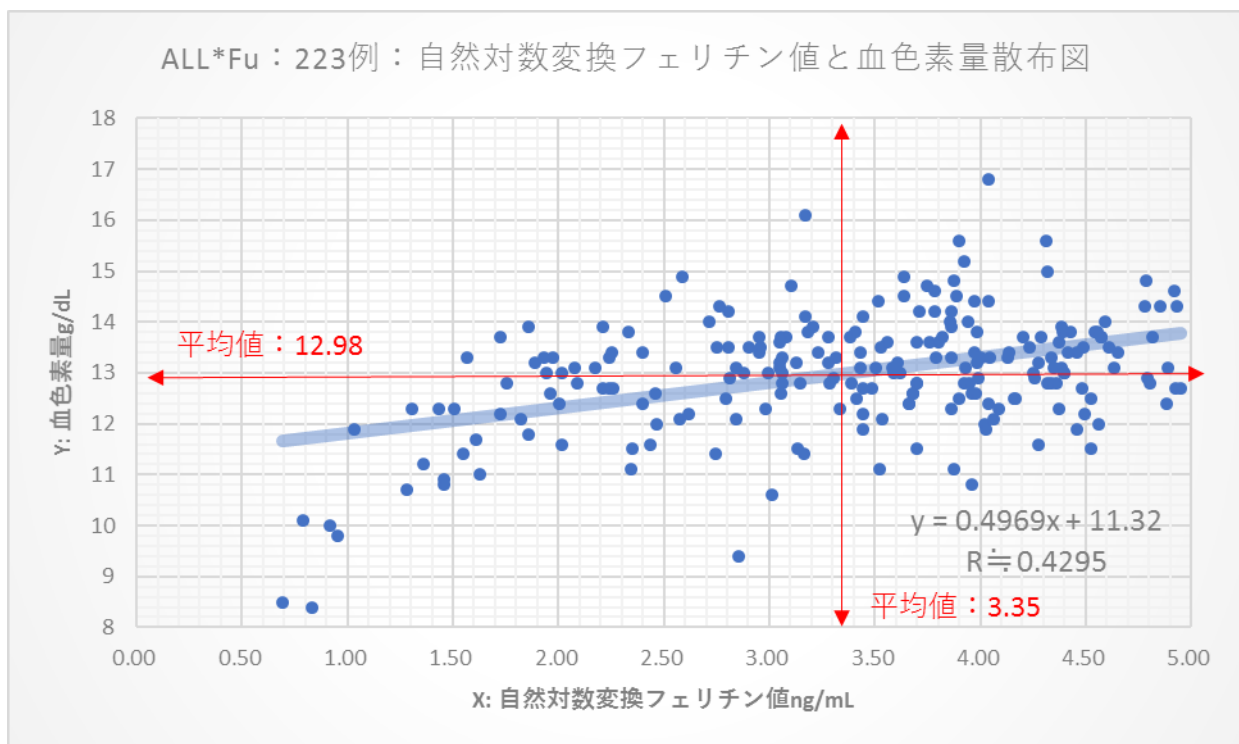
上図 7-2.では、 $R=0.28$  で、相関無しになりました。

図 7-3. ALL\*Ab384 例での自然対数変換したフェリチン値と血色素量の散布図



それで、フェリチン値を自然対数変換して、散布図を作成しました。回帰直線式の相関係数は 0.5133 となり、弱い相関が認められます。ここで、先のべた注意事項ですが、平均値 3.605 から、対数変換前の平均値を計算すると ( $e^{3.605} =$ ) 36.78168 になりますが、この数字は、元値集団の相乗（幾何）平均値です。元値集団の相加（算術）平均値 55.7 とは合致しません。

図 7-4. ALL\*Fu223 例自然対数変換フェリチン値と血色素量散布図



上図は、ALL\*Fu223 例の散布図です。R≒0.4295 で弱い相関が認められます。

以上を含めた、8 群の相関係数は以下の通りです。

表 11-1. 細区分（8 区分）における自然対数変換フェリチン値と 血色素量の相関係数

群の略号	延べ例数	X: 自然対数変換フェリチン値と Y: 血色素量 g/dL の回帰直線式	相関係数	評価
OC*Ab	88	Y=0.4154X+11.898	0.3814	弱い相関
PR*Ab	139	Y=0.5674X+10.587	0.4824	弱い相関
RE*Ab	67	Y=0.8488X+9.6904	0.7095	強い相関
ME*Ab	90	Y=0.8081X+9.4949	0.4264	弱い相関
ALL*Ab	384	Y=0.6805X+10.328	0.5133	弱い相関
OC*Fu	67	Y=0.4027X+12.046	0.3837	弱い相関
PR*Fu	69	Y=0.6158X+10.635	0.4648	弱い相関
RE*Fu	48	Y=0.5807X+11.233	0.5434	弱い相関
ME*Fu	39	Y=0.4255X+11.252	0.2953	相関無し
ALL*Fu	223	Y=0.4969X+11.32	0.43	弱い相関

すなわち、RE\*Ab:67 例で強い相関、ME\*Fu:39 例で相関無し、その他は弱い相関あり、でした。

表 11-2. 測定値相互間の相関係数行列表 （右上欄は、左下欄と同じ数値が並ぶので、省略しました。）

ALL*Ab384 例	血色素量	フェリチン値	フェリチン値：自然対数変換	血小板数	血清鉄
血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.2858	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	<b>0.5133</b>	0.8677	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	-0.1468	-0.1725	-0.225	×	
血清鉄 SF μg/dL	<b>0.4779</b>	0.2543	<b>0.4322</b>	-0.1747	×

OC*Ab88 例	血色素量	フェリチン値	フェリチン値：自然対数変換	血小板数	血清鉄
血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.2073	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	<b>0.3815</b>	0.8791	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	-0.1202	-0.1079	-0.1712	×	
血清鉄 SF μg/dL	0.2779	0.2143	<b>0.3456</b>	-0.2432	×

PR*Ab139 例	血色素量	フェリチン値	フェリチン値：自然対数変換	血小板数	血清鉄

血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.2722	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	<b>0.4824</b>	0.8712	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	0.0052	-0.1706	-0.2006	×	
血清鉄 SF μg/dL	<b>0.3871</b>	0.3712	<b>0.47</b>	-0.1702	×

ME*Ab90 例	血色素量	フェリチン値	フェリチン 値：自然対数変換	血小板数	血清鉄
血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.1715	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	<b>0.4263</b>	0.8815	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	-0.2049	-0.1854	-0.2111	×	
血清鉄 SF μg/dL	<b>0.6171</b>	0.2203	<b>0.4075</b>	-0.2109	×

ALL*Fu223 例	血色素量	フェリチン 値	フェリチン値：自 然対数変換	血小板数	血清鉄
血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.2796	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	<b>0.4296</b>	0.8892	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	0.0373	-0.0213	-0.0518	×	
血清鉄 SF μg/dL	<b>0.3887</b>	0.1738	<b>0.3088</b>	-0.0549	×

OC*fu67 例	血色素量	フェリチン 値	フェリチン値：自 然対数変換	血小板数	血清鉄
血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.1842	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	<b>0.3837</b>	0.8876	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	0.0217	-0.011	-0.0351	×	
血清鉄 SF μg/dL	<b>0.4038</b>	0.1392	<b>0.3019</b>	-0.078	×

PR*Fu69 例	血色素量	フェリチン 値	フェリチン値：自 然対数変換	血小板数	血清鉄
血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.2604	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	<b>0.4648</b>	0.8953	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	-0.0933	-0.037	-0.1383	×	
血清鉄 SF μg/dL	<b>0.4111</b>	0.2429	<b>0.4082</b>	-0.2787	×



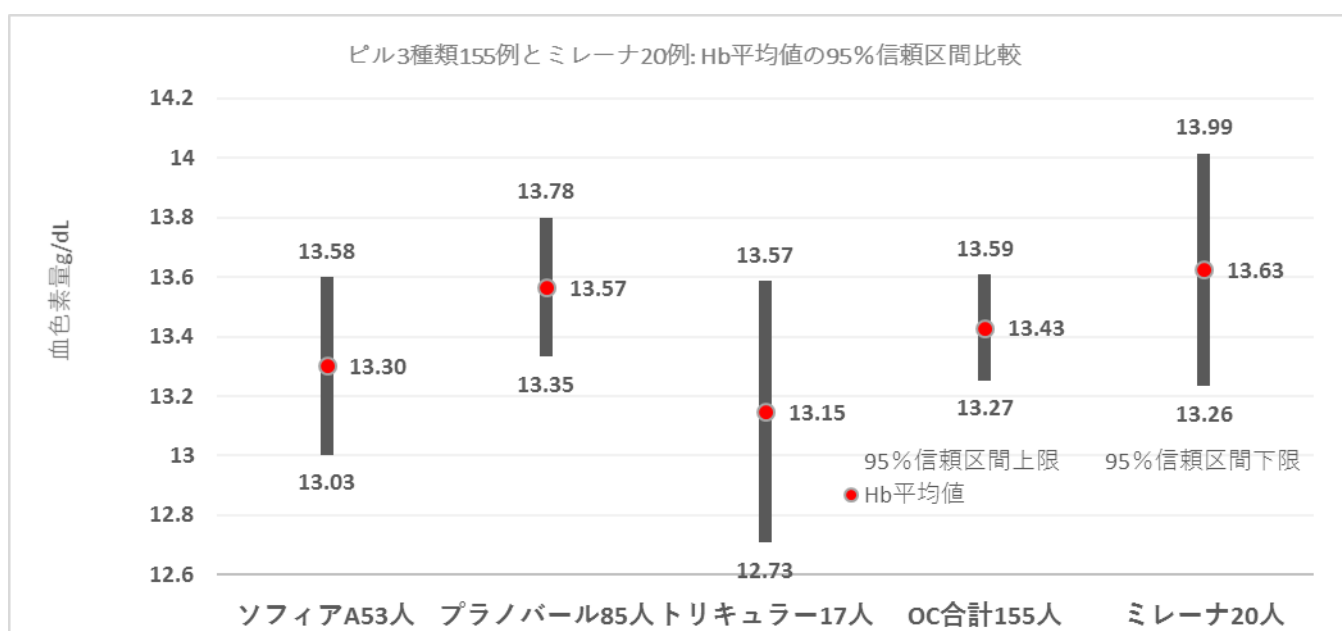
ME*Fu39 例	血色素量	フェリチン値	フェリチン値:自然対数変換	血小板数	血清鉄
血色素量 Hb g/dL	×				
フェリチン値 Fer ng/mL	0.234	×			
フェリチン値 Fer (自然対数変換)	0.2953	0.9472	×		
血小板数 PL 10 <sup>4</sup> /μL	0.2129	0.0101	0.1287	×	
血清鉄 SF μg/dL	<b>0.3186</b>	0.0307	0.0545	-0.0053	×

上の表の太字で示した数字は、弱い相関（0.3～0.7 未満）に該当します。

結果は、血色素量は、フェリチン値 Fer（自然対数変換）と血清鉄の間で弱い相関を示し、血清鉄はフェリチン値：自然対数変換と弱い相関を示しています。他は、相関無しです。

## 6. ピル3種類及びミレーナ 52mg における血色素量と血小板数の平均値の 95%信頼区間比較

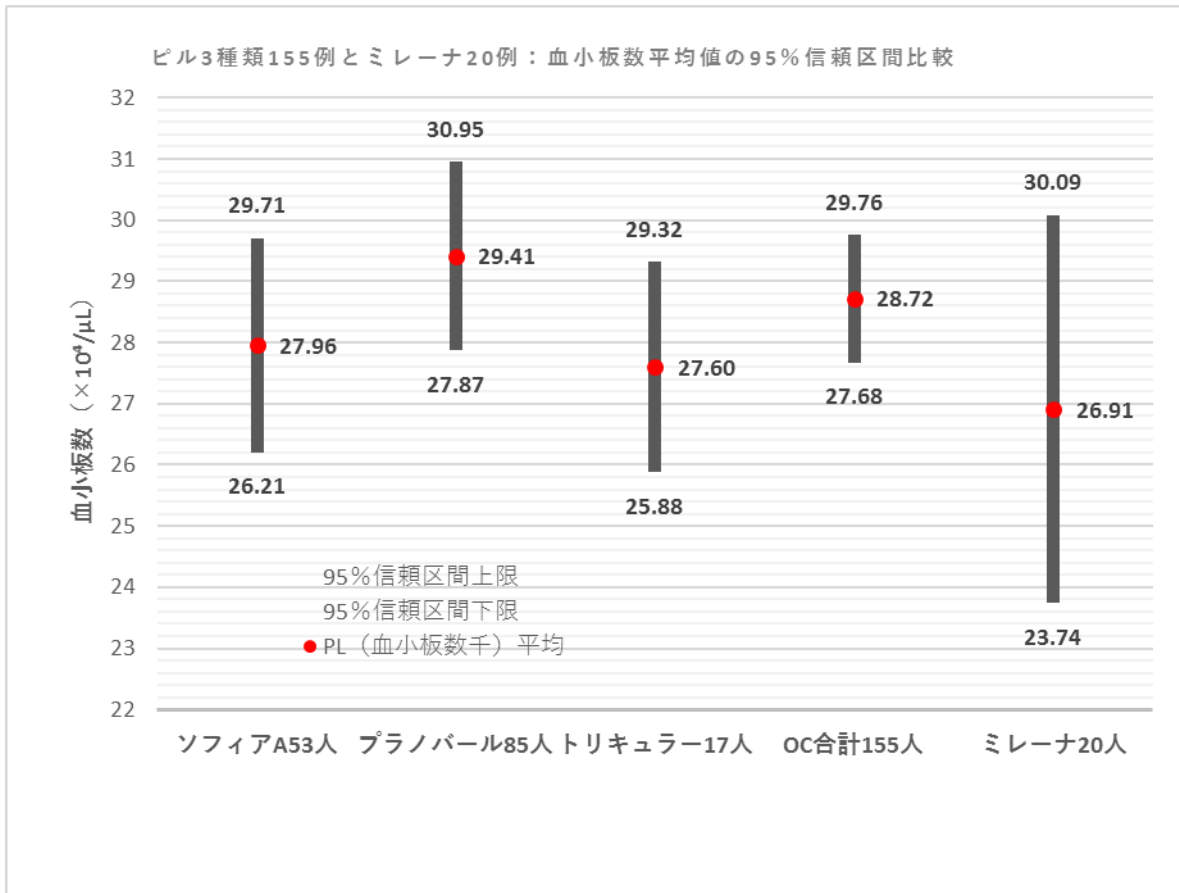
図 8-1. ピル3種類 155 例とミレーナ 20 例の血色素量平均値の 95%信頼区間比較



上図はミレーナ挿入中婦人例 20 名の測定値も挿入したものです。ミレーナとどのピル 3 種類とは、範囲が重なっているため、有意差は有りません。そのミレーナ婦人例 20 名は、RE 群に 19 例、ME 群に 1 例含まれていました。また、別に、フェリチン値が 164.7ng/mL(Fu 法)の為、除外されている婦人例が 1 名有りました。(その例の Hb=13.5g/dL, 血小板数=28 万/μl でした。)

上図で明らかなように、3 種類のピルの血小板数の平均値の 95%信頼区間は重なっていますので、有意水準 5% で血小板数平均値に有意の差は有りませんでした。

図 8-2. ピル3種類 155 例とミレーナ 20 例の血小板数の平均値の 95%信頼区間比較



上図で明らかなように、3種類のピルの血小板数の平均値の95%信頼区間は重なっていますので、有意水準5%で血小板数平均値に有意の差は有りませんでした。

ミレーナとピル3種類はどれも範囲が重なっているため、有意差は有りません。

フェリチン値については、測定法別に区別すると、3群内で症例数が20以下と比較するのに少数例の為、検討はしていません。

## 7. フェリチン値と血小板数の散布図

ALL\*Ab384例、ALL\*Fu223例に於いて、対数変換フェリチン値と血小板数の散布図を作成検討しました。また、血色素量と血小板数の散布図を作成して、相関係数Rも算出しましたが、全てRは0.245以下で相関無しでした。

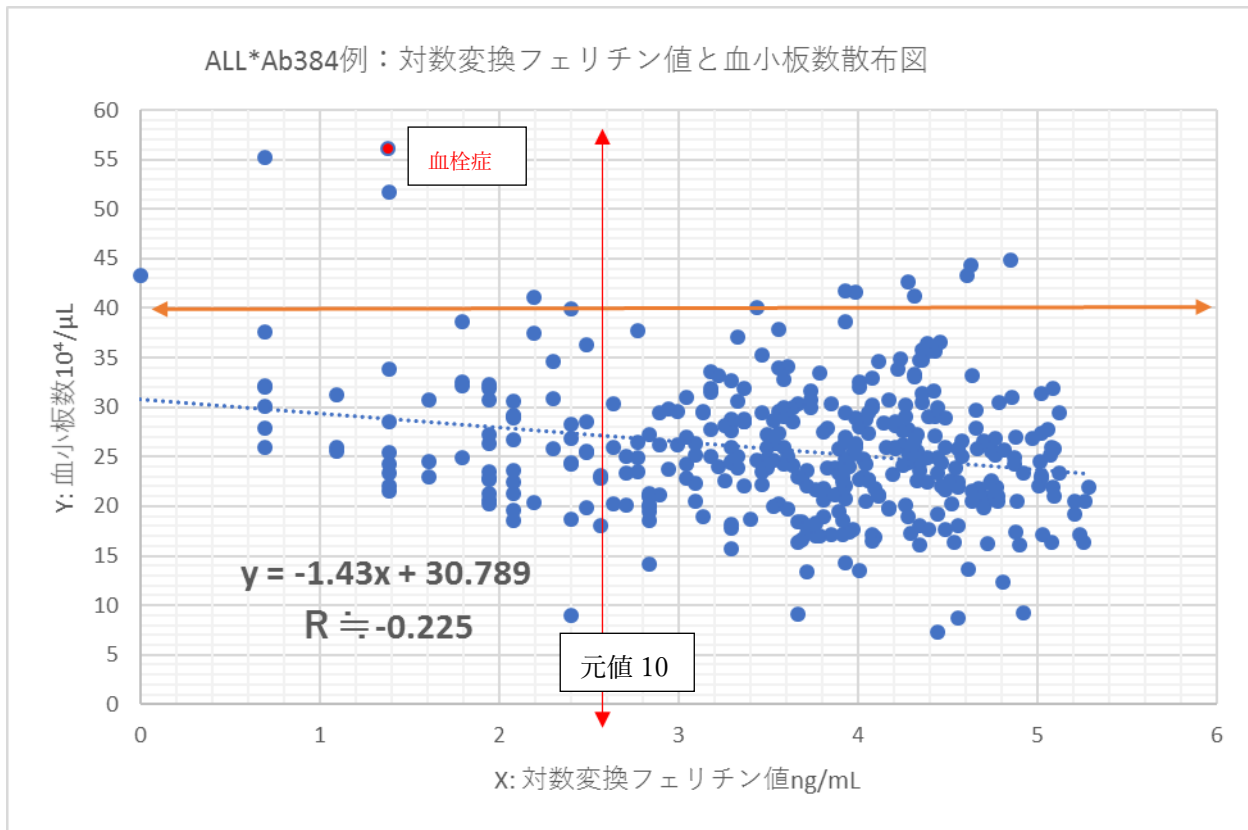
\*対数変換フェリチン値と血小板数の散布図(ALL\*Ab384例) 図8-1.

\*対数変換フェリチン値と血小板数の散布図(ALL\*Fu223例) 図8-2.

\*血色素量と血小板数の散布図 (ALL\*Ab384例) 図9-1.

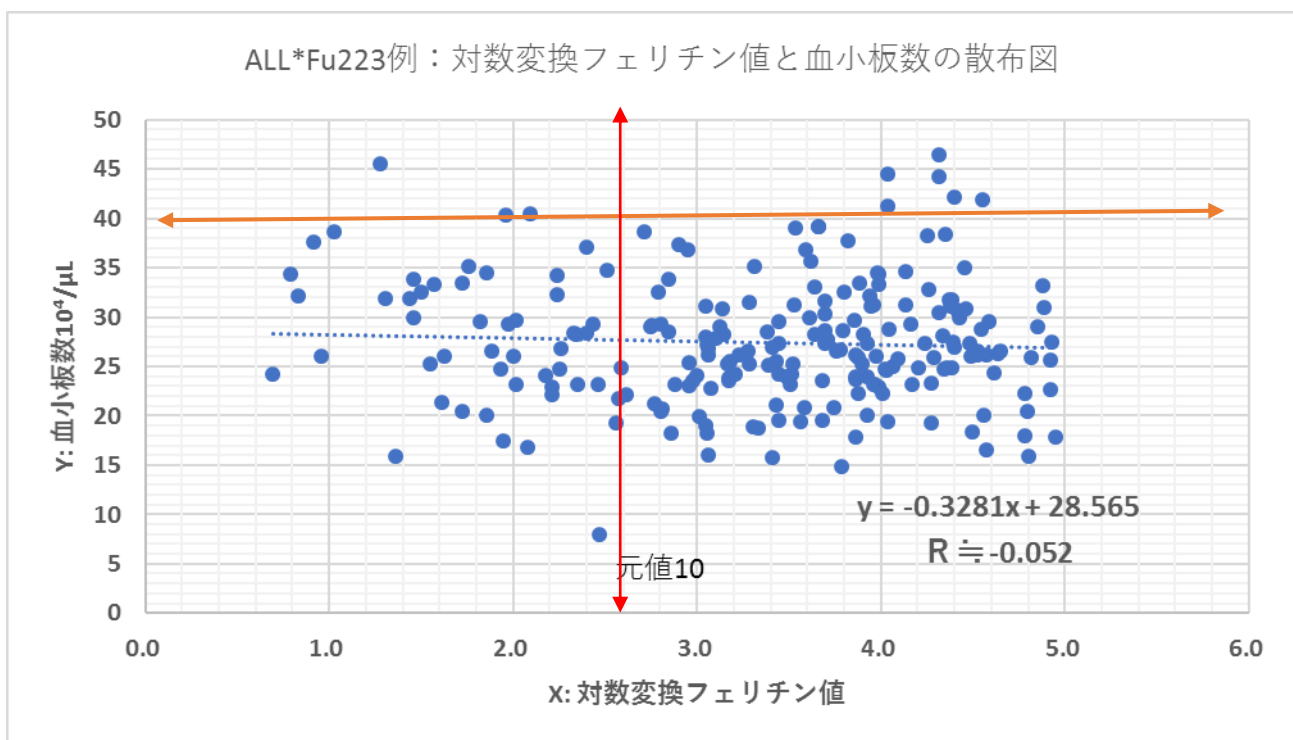
\*血色素量と血小板数の散布図 (ALL\*Fu223例) 図9-2.

図9-1. フェリチン値と血小板数の散布図 (ALL\*Ab384例)



上図のように、 $R = -0.225$  で ALL\*Ab384 例では、対数変換フェリチン値と血小板数は相関無しでした。

図 9-2. フェリチン値と血小板数の散布図 (ALL\*Fu223 例)

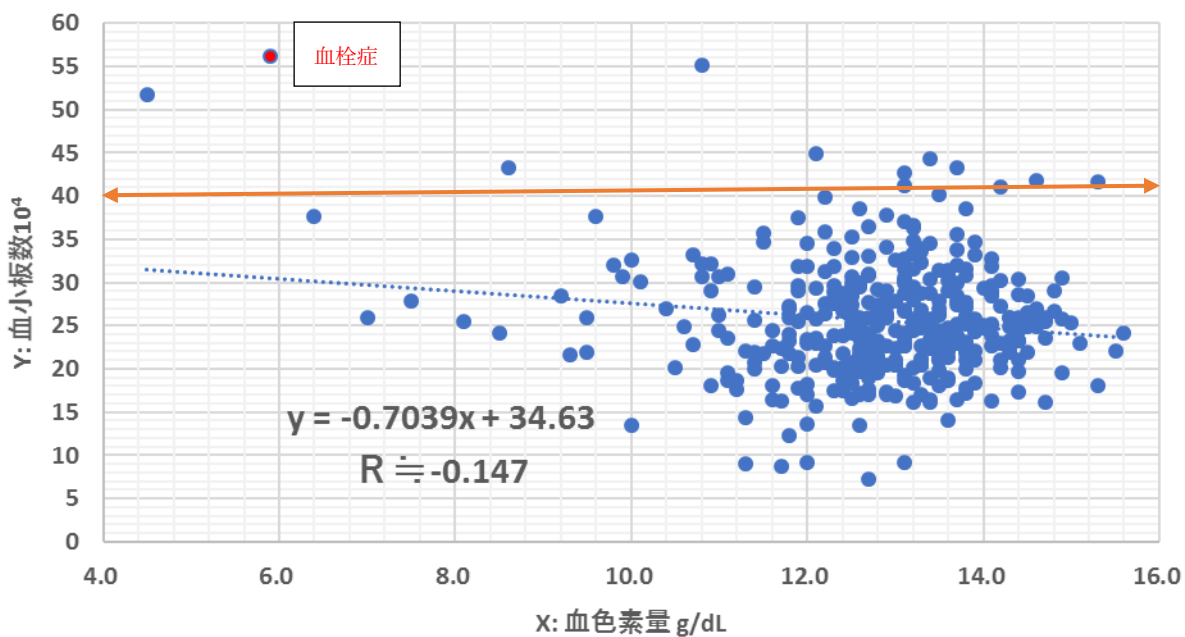


上図のように、 $R = -0.052$  で ALL\*Fu223 例でも、対数変換フェリチン値と血小板数は相関無しでした。結局、両図から、対数変換フェリチン値と血小板数は相関無しでした。

## 8. 血色素量と血小板数の散布図

図 10-1. 血色素量と血小板数の散布図 (ALL\*Ab384 例)

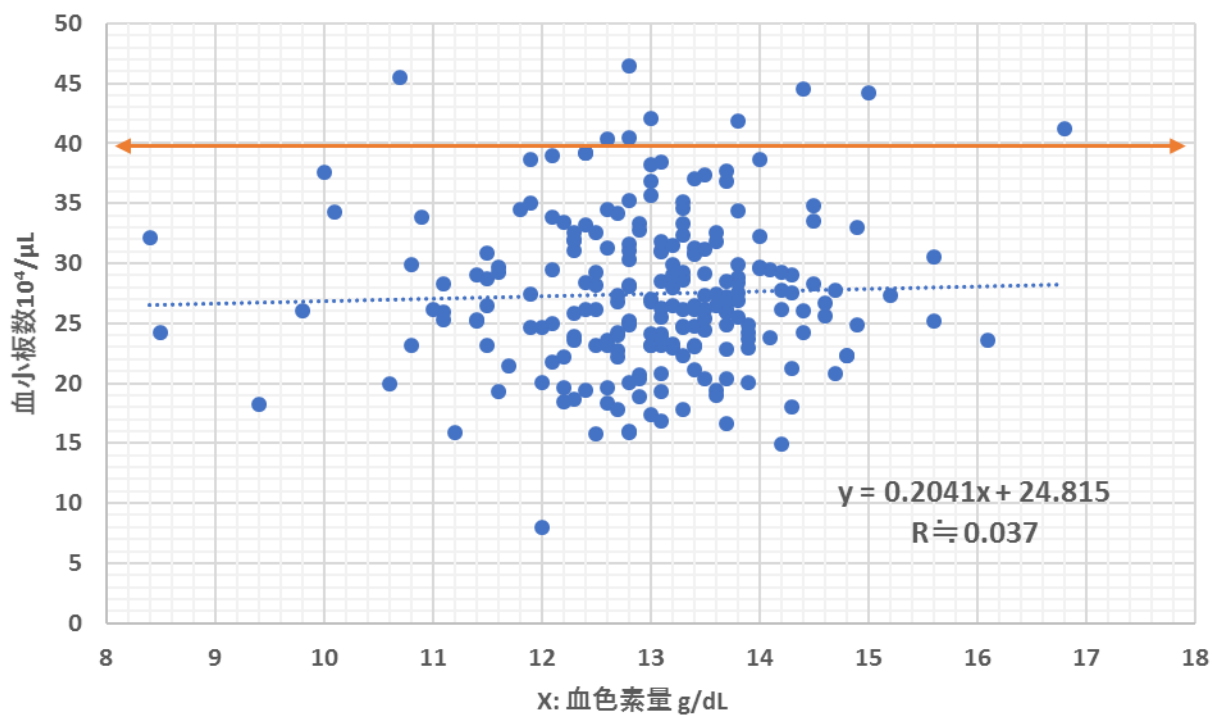
ALL\*Ab384例：血色素量と血小板数の散布図



上図のように、ALL\*Ab384 例に於いて、 $R = -0.147$  で、血色素量と血小板数は相関無しでした。

図 10-2. 血色素量と血小板数の散布図 (ALL\*Fu223 例)

ALL\*Fu223例：血色素量と血小板数の散布図



上図のように ALL\*Fu223 例においても、 $R = 0.037$  で血色素量と血小板数は相関無しでした。

結局、血色素量と血小板数は相関無しでした。

## 9. 結果のまとめ

表 12. ピル内服群 (OC) と他群との比較結果

\*印は有意水準 5% で有意差あり。

	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
ピル内服群 OC(Ab+Fu)155 例 IN ALL(Ab+Fu)607 例	・貧血は少ない*。 ・多血症は他群と同じ。 ・血色素量平均値は他 3 群より多い*。	・減少症は多くない。 ・過多症は多くない。	・減少症はない。 ・増多症は妊娠群 (PR) より多い*。 ・平均値は他の 3 群より多い*。	・平均値は他の 3 群より多い*。
ピル内服群 OC*Ab88 例 IN ALL*A b 384 例	・血色素量平均値は他 3 群より多い*。	・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*。	・平均値は妊娠群 (PR) と 50 歳以上群 (ME) より多い*。	平均値は RE 群とのみより多い*。
ピル内服群 OC*Fu67 例 IN ALL*Fu223 例	・血色素量平均値は妊娠群 (PR) とのみ多い*。	・平均値は妊娠群 (PR) や MR と差ないが、50 歳以上群 (ME) より少ない*。	・平均値は他の 3 群より多い*。	平均値は妊娠群 (PR) や RE 群とのみより多い*。

## 考察

### 考察 1. ピル内服は血栓症の危険因子か？

1-1. 今回の結果からすると、総括的には、表 12 で示したように、ピルの内服婦人 (OC 群) は、妊娠婦人 (PR 群) と比較して、血色素量、血小板数平均が有意に大きく、血小板増加症の発症率も有意に大きかった。血色素が増加すること及び血小板数が増加することを、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が示唆された。また、ピルの種類別の血色素及び血小板数検討では、図 8-1.、図 8-2. で平均値の 95% 信頼区間比較を行っています。トリキュラー 28. 17 例、ミレーナ 52mg 20 例はソフィア A 53 例やプラノバル 85 例と有意差は認めませんでした。

しかし、この血小板数の有意の増加は過去の以下の 3 報告と相違しました。

#### 報告 1. 低用量ピル使用の場合の報告 (M. Notelovitz ら<sup>26</sup>1992)

すなわち、彼らは、3 群 {triphasil(triquilar28 と全く同じ) 20 人、ortho-novum(第三相はルナベル配合 LD と同じ) 24 人、ピル無し 8 人) で 12 か月間の低用量ピルによる血小板数及び凝固、線溶系の検査を各々前、中、後の 3 回調べた結果、凝固因子の増加に伴い、抗凝固因子の増加もあり、バランスがとれていた、また、血小板数は変化なかった、と報告しています。相違の原因としては、12 カ月というより短い使用期間、低用量ピルの使用などが影響していると考えられます。

#### 報告 2. Isaac I. Z. ら<sup>27</sup>2014. のナイジェリアのソコトにおける研究報告。

3 カ月以上低用量ピル内服女性 43 人、ピル不使用の対照 20 人に於ける横断的研究で、血小板数に有意差は無いと報告しています。、ただし、5 歳ごとの 4 階層分析では年齢階層 20-24 歳層で血小板数平均が大きく、有意差がある、また、ピル使用が 1 年以内 34 人と 1 年以上 9 人で比較すると、1 年以内で血小板平均が大きく、有意差がある、とも報告しています。

#### 報告 3. ピル内服による凝固因子の変化に関する報告 (ベルトラン DA 氏ら<sup>3</sup>, 2020) 文献解説 6.

4 つの使用ホルモン全てで、フィブリノーゲン量が有意に増加しました。また、内因系凝固反応の亢進を示す、部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮が見られました。また、経皮膚経路貼付薬 (6mg ノルゲストロミン

+0.6mgEE) 毎週張替でのみですが、血小板数の増加とプロトロンビン活性変化 (PT%・外因系凝固反応を示す) の短縮が有意に見られました。

スペイン、マドリードのベルトラン DA 氏ら<sup>3</sup>は、ピルを含めた避妊薬使用婦人例の使用前と使用後 6 か月の凝固因子の血液検査データを報告しています。それによると、4 つの使用ホルモン全てで、フィブリノーゲン量が有意に増加しました。また、内因系凝固反応の亢進を示す、部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮が見られました。また、経皮膚経路貼付薬 (6mg ノルゲストロミン+0.6mgEE) 毎週張替でのみですが、血小板数の増加とプロトロンビン活性変化 (PT%・外因系凝固反応を示す) の短縮が有意に見られました。他の 3 種類の内服ピルでは血小板数の増加は有意ではありませんでした。文献解説\*\*\*

(1) **本検討の限界** 緒言で述べたように、本検討は同一婦人におけるピル内服前後の検査値の変化を調べたものではなく、服用群と非服用群を比較したものです。ですから、ピルの直接的な影響を証明したのではなく、あくまでも、可能性を検討するものです。また、年齢階層の観点からすると、ピル内服群 (OC) との適切な比較対象群はピル非内服・非妊娠・年齢 49 歳以下群 (RE) になります。妊娠群 (PR) はピル内服群 (OC) より若年でした。また、当然ですが、ピル非内服・非妊娠・年齢 50 歳以上群 (ME) は、そのほとんどの例が月経のない例で、その無月経の影響が検査値に大きく影響していると考えられます。

(2) **血色素量 (Hb) 母集団平均値 95%信頼区間**を比較すると、OC (Ab+Fu) 155 例 (13.27:下側信頼限界～13.43:平均値～13.59:上側信頼限界) は ALL (Ab+Fu) 607 例 (12.97～12.86～12.76) の対象者の中で、有意に高い値でした。(図 3-1) ただし、検査法別に区分して比較すると、OC\*Ab 88 例 (13.26～13.46～13.66) は All\*Ab 384 例 (12.64～12.78～12.92) の対象者の中で有意に高い値でしたが(図 3-2)、OC\*Fu 67 例 (13.14～13.39～13.64) は ALL\*Fu 223 例 (12.83～12.98～13.13) の中で PR\*Fu 69 例 (12.21～12.50～12.79) のみに対して有意に高い値でした。(図 3-3)

\*貧血は 4.5%で、他群より有意に少ないが(図 2-1.付表)、多血症は 0.6%で、他群と有意差は有りませんでした。

(3) **血清フェリチン値 (Fer) {自然対数変換 (底 e)}** の母集団平均値 95%信頼区間を比較すると、フェリチンの検査法で違いがありました。すなわち、ALL\*Ab 384 例の中で比較すると(図 4-1)、OC\* Ab 88 例 (3.581～3.766～3.951) は、PR\*Ab 139 例 (3.189～3.34～3.491) 及び RE\*Ab 67 例 (2.878～3.206～3.534) より有意に高い値でしたが、4 群 Fu で比較すると(図 4-2)、OC\*Fu 67 例 (3.091～3.329～3.567) は PR\*Fu 69 例 (2.803～3.025～3.247) とともに RE\*Fu 48 例 (2.927～3.247～3.567) とともに有意差は認めませんでした。

\*フェリチン減少症は、12.3%で、PR(妊娠群)と有意差は有りませんが、ME(50 歳以上群)より、有意に多い値でした。(図 2-2.付表)

\*フェリチン過多症は 2.5%で、PR(妊娠群)と有意差なく、ME より有意に少ない値でした。(図 2-3.付表)

\*血清フェリチン値については、50 歳以上婦人 (ME 群) が、OC (ピルの内服婦人群)、PR (妊娠婦人群) 及び RE 群と比べて、有意に大きい結果でした。(図 4-1、図 4-2) この結果は、月経の有無が、血清フェリチン値に大きな影響を与えていることを示唆しています。

\*また、今回の結果では、対数変換したフェリチン値と血色素量は弱い相関であり、(図 6-3、図 6-4、表 11-1.) また、対数変換フェリチン値と血小板数は相関がありませんでしたので、(図 9-1、図 9-2) 今回の検討の症例範囲では、フェリチン過多症は血栓症の危険因子ではないと考えられます。

(4) **血小板数 (PL) の平均値の 95%信頼区間**を比較すると、OC (Ab +Fu) 155 例 (27.68～28.72～29.76) は他の 3 群どれもより有意に高い値ででした。(図 5-1) 検査法別に区別して比較すると、OC\*Ab 88 例 (26.269～27.677～29.085) は PR\*Ab 139 例 (24.183～25.028～25.873) 及び ME\*Ab 90 例 (22.375～24.003～25.631) より、有意に高い値でしたが、RE\*Ab 67 例 (24.57～26.407～28.244) とは有意差がありませんでした。(図 5-2) もう一方の検査法 Fu での、OC\*Fu 67 例 (28.566～30.091～31.616) は他の PR, RE, ME の 3 群より有意に高い値でした。(図 5-3) この結果は、血色素量での比較結果と類似していました。

\*血小板減少症は0%で、PR群やRE群と同率でした。他方、血小板増加症は7.1%で、4群のなかで一番高率で、PR群より有意に多いですが、RE,ME群とは有意差なしでした。(図2-4.付表)

## 考察2. ピルによる血栓症発生率はいくらか。

2-1. 杉浦和子ら<sup>1</sup>2020は、2009年～2013年の5年間における、日本の9337診療科へのアンケート調査で、20歳以上の婦人のOC使用者について、以下表13.のように、**年間の推定血栓症発生率を1.5/1万人/年**と報告している。

また、血栓症の発生時期に関して、表14.のように、1カ月以内35.2%・・・1年以内に約8割が発生したと述べている。(日産婦誌74巻4号482ページ、JOGR和文概要：経口避妊薬に起因する血栓塞栓症の疫学的特徴-全国調査の結果-) 勿論、この報告は、「ピル内服は血栓症を発症しやすくなる。」ということを前提にしています。

表13.

血栓塞栓症の種類	肺塞栓症(PE)	深部静脈血栓症(DVT)	その他の静脈血栓(VTE)	静脈血栓症合計	脳梗塞	心筋梗塞	その他の動脈血栓症(ATE)	動脈血栓症合計	総合計
症例数	281		48	329	75			94	425
年間推定発生率(1万人/年)				1.17				0.33	1.5
危険因子				1番:40歳以上、2番:肥満、3番:喫煙、4番:3時間以上の座位				1番:40歳以上、2番:肥満、3番:喫煙、4番:高血圧	

表14.

OCの種類	低用量OC/LEP	中用量OC	高用量OC
服用開始から血栓症発症までの期間(381件)幾何平均日	116	28	13
服用開始から血栓症発症までの期間(381件)	1カ月以内:35.2%(134件)、12カ月以内:約80%(305件)、24カ月以降もある。		

## 2-2. ピルの種類別血栓症発生率の報告

New Zealand Government Ministry of HEALTH MEDSAFE (NEW ZEALAND MEDICINES AND MEDICAL DEVICES SAFTY AUTHORITY)<sup>2</sup> 2014.[www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz) の患者向け説明書「Hormonal Contraceptives and Blood Clots」には以下のように商品名別の年間血栓症率が揭示されています。ここでいう、血栓症(blood clot)とは、深部静脈血栓症と肺血栓症を合わせて意味しています。

この表の血栓症の発生率は5~9~12人/1万人婦人・1年であり、日本の杉浦和子らの報告の1.17人/1万人婦人・1年とは大きく食い違っています。違う要因として、調査方法の違い、人種差が考えられます。

断り書きで、「血栓症は誰にでも発症する可能性があります。妊娠していなくて、ピルを使用していない、健康な婦人の血栓症発生率は、2人/(1万人・1年)と考えられます。」と記載があります。一部改変、日本での商品名は筆者の補足。

表 15. ピルの種類別血栓症発生率

	Hormones	Examples of some available brands	Risk of developing a blood clot (VTE) in a year	日本での商品名
Combined oral contraceptives with low-dose estrogen	Levonorgestrel + Ethinylestadiol	Ava30ED (0.15mg/0.03mg)	About 5-7 out of 10,000 women	トリキュラー28 や ジェミーナ (0.09mg/0.02ng) に似る
同上	Norethisterone + Ethinylestadiol	Brevinor, Norimin (1mg/0.035mg)	About 5-7 out of 10,000 women	ルナベル (配合錠 LD) と同一
同上	Desogestrel + Ethinylestadiol	Mercilon, Marvelon (0.15mg/0.03mg)	About 9-12 out of 10,000 women	マーベロン 28 と同一
同上	Drospirenone + Ethinylestadiol	Yasmin, Yaz (3mg/0.02mg)	About 9-12 out of 10,000 women	ヤーズ配合錠と同一
同上	Cyproterone + Ethinylestadiol	Ginet, Diane (2mg/0.035mg)	About 9-12 out of 10,000 women	該当なし
同上	Nomegestrol + Estadiol	Zoely(2.5mg/1.5mg)	Not yet known	該当なし
同上	Dienogest + Estradiol	Qlaira(4相性、2~3mg/3~1mg)	Not yet known	該当なし (dienogest 単独薬はある)
Combined oral contraceptives with high-dose estrogen	Levonorgestrel + Ethinylestadiol	Microgynon50ED (0.125mg/0.05mg)	About 9-12 out of 10,000 women	似たものとして、プラノバル配合錠がある (norgestrel 0.5mg/EE0.05mg)
Contraceptive vaginal ring	Etonogestrel + Ethinylestadiol	NuvaRing(0.12mg/0.015mg per 24 hours vaginal delivery system)	About 6-12 out of 10,000 women	該当なし (3週間、膣蓋部に留置する、柔らかいリングです。)

### 2-3. ピル内服6日、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。(図 7-1, 7-3, 9-1, 10-1 の赤丸の症例)

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(56.1×10<sup>4</sup>/μL)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ました。(詳細は、文献解説5.) 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。

### 考察3. 一般的に、フェリチン減少症(貧血を合併した)は血栓症の危険因子か。

3-1. 今回の症例を、貧血有無別、フェリチン減少症有無別で4群に分けて、それらの群の血小板数平均値の95%信頼区間比較を行いました。、ALL\*Ab399例の集団では、有意に左下の貧血+フェリチン減少症31例(≒0.078)



が右上の貧血無し+フェリチン正常 306 例( $\approx 0.77$ )より、大きい結果でした。他方、ALL\*Fu241 例では、左下の貧血+フェリチン減少症 15 例( $\approx 0.065$ )は、右上の貧血無し+フェリチン正常 174 例( $\approx 0.72$ )より大きいですが、有意差は有りませんでした。以上の結果から、血小板の増加を、血栓症の危険因子と仮定するならば、この結果から、フェリチン減少症(貧血を合併した)は血栓症の危険因子の可能性が考あります。(この集計では、ソフトの計算の都合上、症例母数に、Ab 群ではフェリチン値 200ng/mL 以上の 15 例と、Fu 群では 150ng/mL 以上の 8 例を戻しました。)また、念のため左下群の中に、ピル内服婦人はどれだけいるか見ますと、Ab では、1 例(PL=37.6 万)、Fu では 3 例(PL はそれぞれ 24.2、34.5、38.6 万でした。)で、占有率が高いという数字ではありませんでした。

図 7-3 (再掲示) All\*Ab399 例対数変換フェリチン値と血色素量の散布図 (4 象限区分)

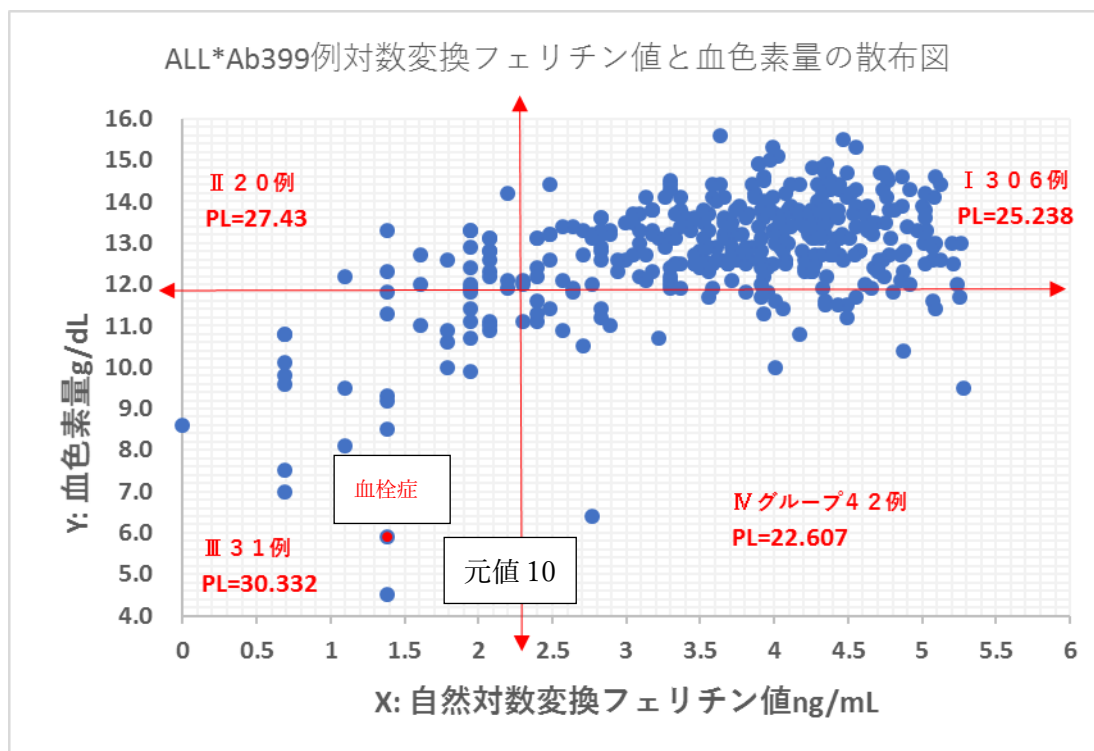
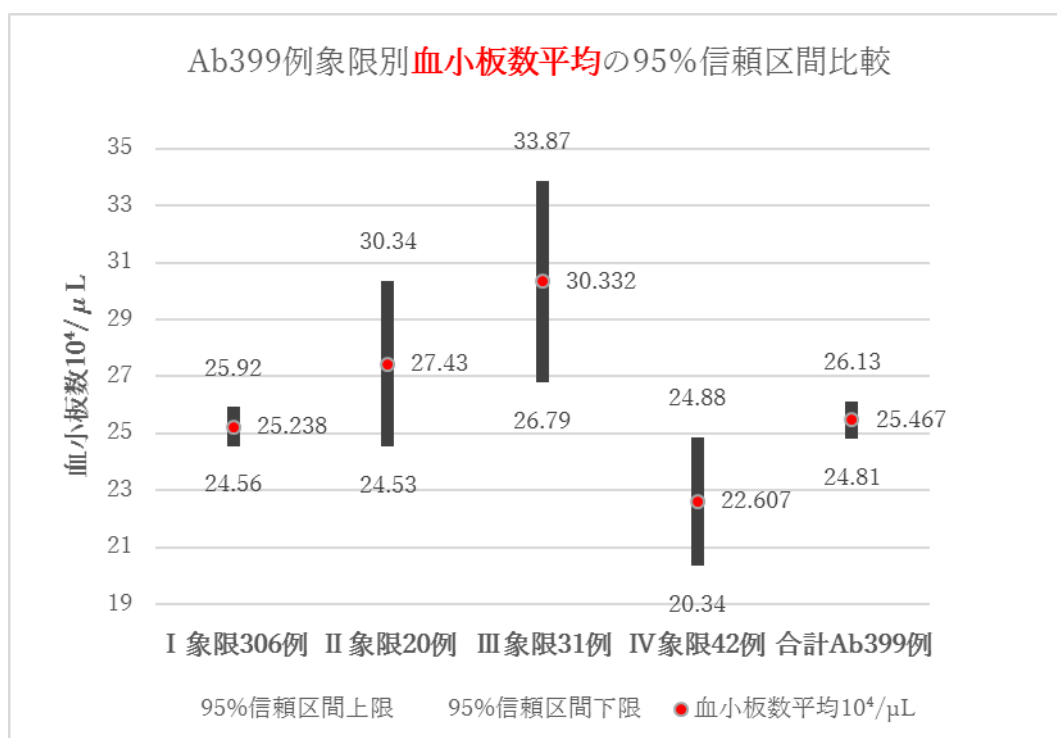
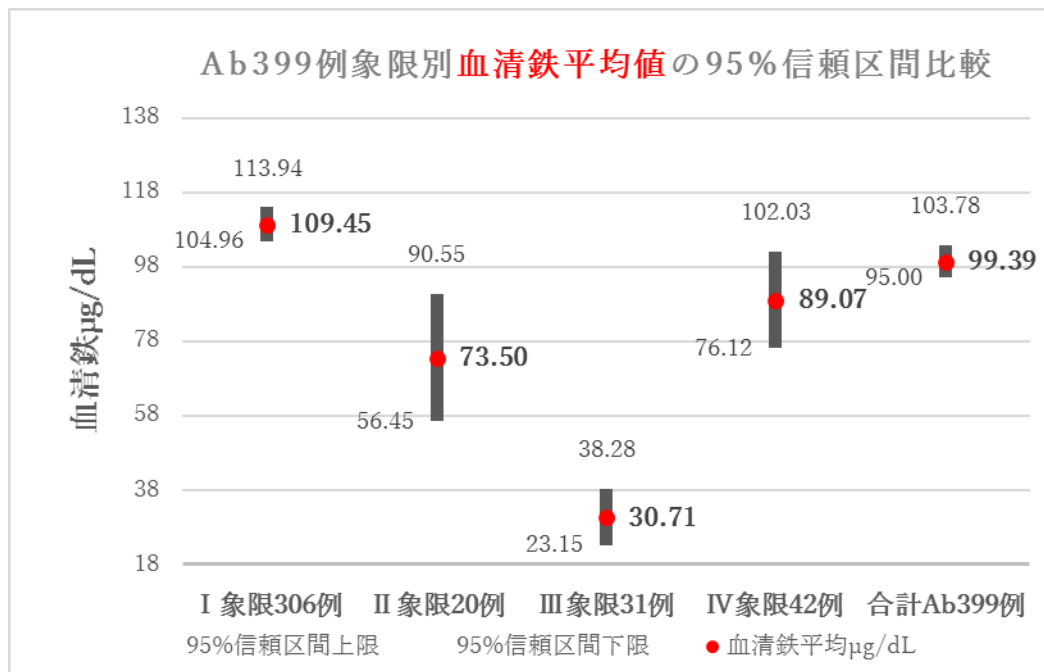


図 11-1. Ab399 例 4 象限別 血小板数平均の 95%信頼区間比較



第III象限は、血小板数平均値は、I象限とIV象限との間でのみ、有意に多い。

図 11-2. Ab399 例 4 象限別 血清鉄平均値の 95%信頼区間比較



第III象限は、他の象限より血清鉄平均値は有意に少ない。

図 7-4. 再掲示 ALL\*Fu231 例対数変換フェリチン値と血色素量散布図

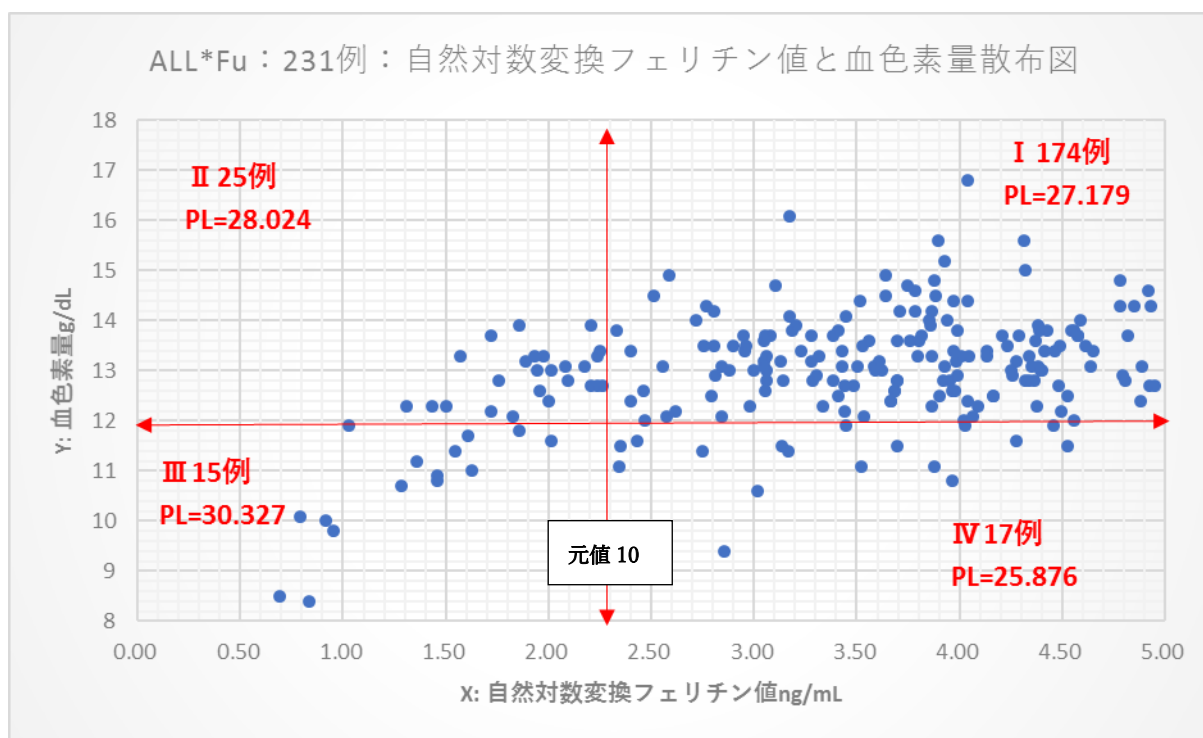
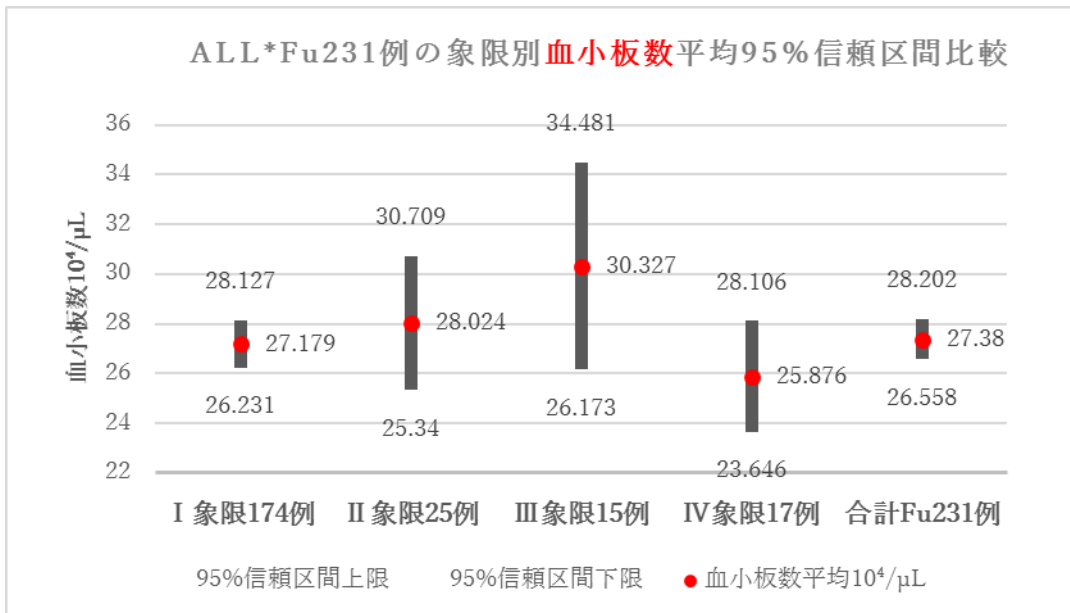
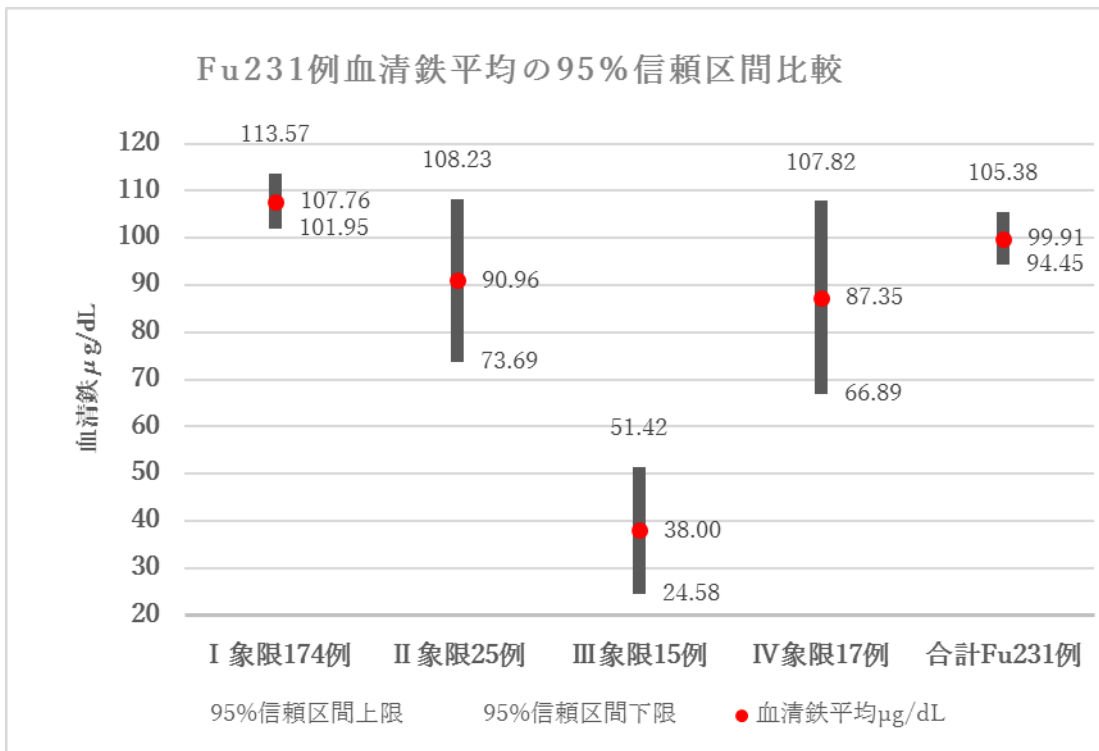


図 12-1.ALLFu231 例の 4 象限別 血小板数平均の 95%信頼区間比較



血小板数平均値の大小傾向は、ALL\*Ab399 例群と同じだが、象限間の有意差はない。

図 12-2.ALLFu231 例の 4 象限別 血清鉄平均の 95%信頼区間比較



第III象限は、他の象限より血清鉄平均は有意に少ない。

3-2.月経過多、貧血（フェリチン減少症を伴う）、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例に血栓症が発症していたとの症例報告が日産婦学会発表などで複数あります。それら7例をまとめて概略を文献解説 6-1.と 6-2.に提示しました。（今村裕子ら<sup>5</sup>2009. 脇本 裕ら<sup>6</sup>2016. 萩原達也ら<sup>7</sup>2018.）その報告症例のうち、4から7番の4例では、血栓症発症前には、OC(ピル)の使用がありません。それらの報告症例について、血小板数や血清フェリチン値の詳細は多くは不明ですが、今後凝固系の臨床検査に加えて、血小板機能検査、血清フェリチン値、可溶性 transferrin receptor、hepcidin など総合的検索がこうした婦人の血栓症発生機序の解明のために望まれます。

また、これらの症例報告からいえることは、月経過多、貧血（フェリチン減少症を伴う）、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例において、急性性器出血の治療のために、すぐにピルを処方することは、血栓症の誘発、憎

悪の危険性があるので、避けるべきであること、そして、まず、鉄剤の投与から治療開始すべきであるという事です。

#### 考察4. フェリチン測定キットの違いによる、血清フェリチン値の相違はあるか。(相互変換式作成の試み。)

##### 4-1. 複数検査報告の比較

答えは、大いにあります。類似する婦人集団を、異なるフェリチン検査キットで測定した結果報告を比較検討しました。

\*亀井明子ら<sup>8</sup>の報告(2003年)(仮番号1,2)と北川元二ら<sup>9</sup>の報告(2019年)(仮番号3)を利用しました。

これらの報告には女子大学生集団でのフェリチン値と血色素量などの測定結果が含まれています。

表16-1.、表16-2.(亀井氏らの具体的な検査キット名は2022年3月18日にSRL検査統括部のS.M.氏より回答を得ました。

北川氏らの検査キット名は、2022年2月1日に半田医師会健康管理センターのM.M.氏より解答を得ました。)

\*これらと比較する為、本報告で年齢が近似するPR\*Ab139例とPR\*Fu69例の散布図を図11-1と図11-2に示しました。

\*亀井明子ら<sup>8</sup>の報告(2003年)(仮番号1,2)では、フェリチン値を(おそらく2を底とする)対数変換しており、女子大生788名(8年間通算)について、検査法の違いにより2区分して集計した結果、相関係数は各々、0.45と0.5で、弱い相関関係でした。この値はPR\*Ab139例の相関係数0.4824、PR\*Fu69例の0.4648とほぼ同様でした。

\*北川元二ら<sup>9</sup>の報告(2019年)(仮番号3)では、女子大生1401例(10年間通算)に対して、本報告でも使用したルミパルスプレスト・フェリチンで検査を行いました。その結果、フェリチン値の対数変換を行わずに作成した、散布図は本報告のALL\*Fu223例(フェリチン値対数変換なし)の図6-2.と同様で、相関係数は0.335と弱い相関関係でした。

表16-2のフェリチン値の平均を見ると、かなり異なっています。検査方法で差違が出るのが分かります。

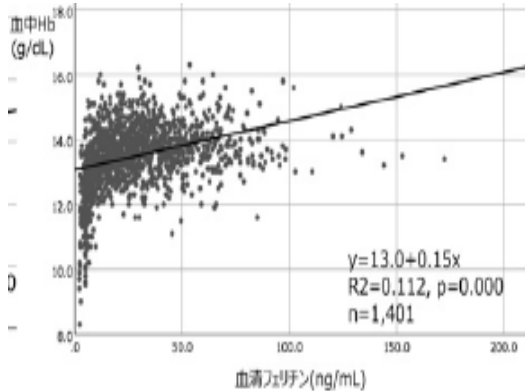
表16-1. 亀井明子ら<sup>8</sup>の報告(2003年)(仮番号1,2)と北川元二ら<sup>9</sup>の報告(2019年)(仮番号3) 前半

表題/仮番号	報告者	雑誌名	時期 (西 暦)	対象	例数	年齢	区分	例数	臨床検 査実施 機関名	フェリ チン測 定方法	フェリチ ン測定キ ット名	発売会社
若年成例婦人の血清フェ リチン濃度と血液ヘモグ ロビン濃度の関係(横断 的観察) /1	亀井明 子ら <sup>8</sup>	栄養学雑誌 2003年61巻第6 号 p357-362	1995 ~200 2(毎 年3 月)	栄養学 部3年 生、 通算合 計788 名	約90~ 110名	平均 21.2± 0.8	1995 ~ 1998	350	(株) SRL東 京メデ ィカル	RIA(tw o-site immun oradio metric assay)	Gamma Dab ferritin kit	Clinical assay 社
若年成例婦人の血清フェ リチン濃度と血液ヘモグ ロビン濃度の関係(横断 的観察) /2	亀井明 子ら <sup>8</sup>						1999 ~200 2	438	(株) SRL東 京メデ ィカル	EIA(enz yme immun oassay)	LS試薬栄 研フェリ チン	栄研化学 (株)
若年婦人の鉄欠乏状態と 栄養摂取状況の検討/3	北川元 二ら <sup>9</sup>	Nagoya Journal of Nutritional Sciences 第5 巻2019年	2010 ~ 2019	N大学 管理栄 養学部 1年生 の婦人	1401				半田市 医師会 健康管 理セン ター、半 田	CLEIA (chem ilumine scent enzyme immun	ルミバル スプレ スト・フェ リチン	富士レビ オ(株)

												o-assa y)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--------------	--	--

表 16-2. 亀井明子ら<sup>8</sup>の報告 (2003 年) (仮番号 1,2) と北川元二ら<sup>9</sup>の報告 (2019 年) (仮番号 3) 後半

	統計 処理 法	フェ リチ ン値 平均 ±標 準偏 差	対 数 変 換 値 代 表 値	血色素 量との 相関係 数 r	血 色 素 量 と の 相 関	血清フェリチン濃度と 血液ヘモグロビン濃度回帰直線式	主張
1	フェ リチ ン値 は対 数変 換し て、図 示	<b>33.5 ± 24.0</b>		0.45	弱 い 相 関	<p>RIA法 (1995~1998年)</p> <p>血液ヘモグロビン濃度 (g/dl)</p> <p>血清フェリチン濃度 (ng/ml)</p> <p><math>r=0.45</math> (<math>p&lt;0.01</math>) <math>n=350</math></p> <p>←17ng/ml</p>	血清フェリチン濃度の分布を階級別に分け、血液ヘモグロビン濃度が 12 g/dl を下回る者の階級別出現率を算出すると、出現率 5%以上となる血清フェリチン濃度の階級は、RIA 法で 15ng/ml, EIA 法では 10ng/ml 未満の階級であった。
2	フェ リチ ン値 は対 数変 換し て、図 示	<b>23.7 ± 20.0</b>		0.5	弱 い 相 関	<p>EIA法 (1999~2002年)</p> <p>血液ヘモグロビン濃度 (g/dl)</p> <p>血清フェリチン濃度 (ng/ml)</p> <p><math>r=0.50</math> (<math>p&lt;0.01</math>) <math>n=438</math></p> <p>←17ng/ml</p>	以上の結果から、若年成例婦人の場合には、貯蔵鉄の指標である血清フェリチン濃度の鉄欠乏判定の限界値は、RIA 法で 15ng/ml, EIA 法で 10ng/ml という値が示された。

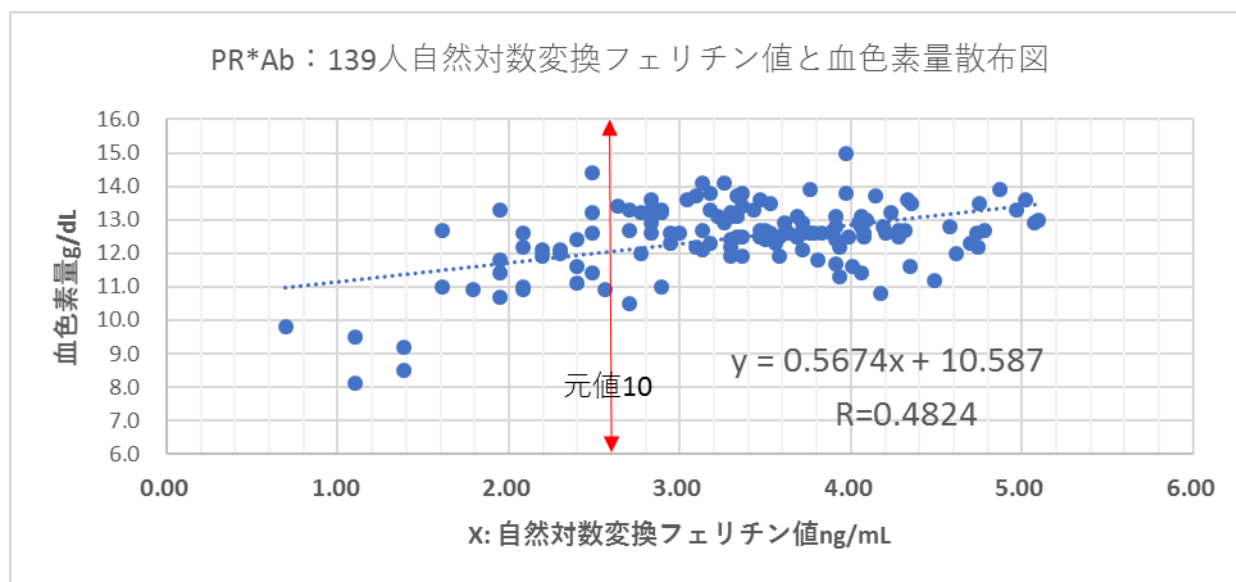
3	29.2 ± 21.9	0.335	弱い 相関		低体重者における貧血のリスクに有意差はみられなかった。貧血者では肉類の摂取量が有意に少なく、鉄摂取量が少ない傾向が見られた。
---	-------------------	-------	----------	---	--

#### 4-2. フェリチン測定法間の回帰直線作成の試み

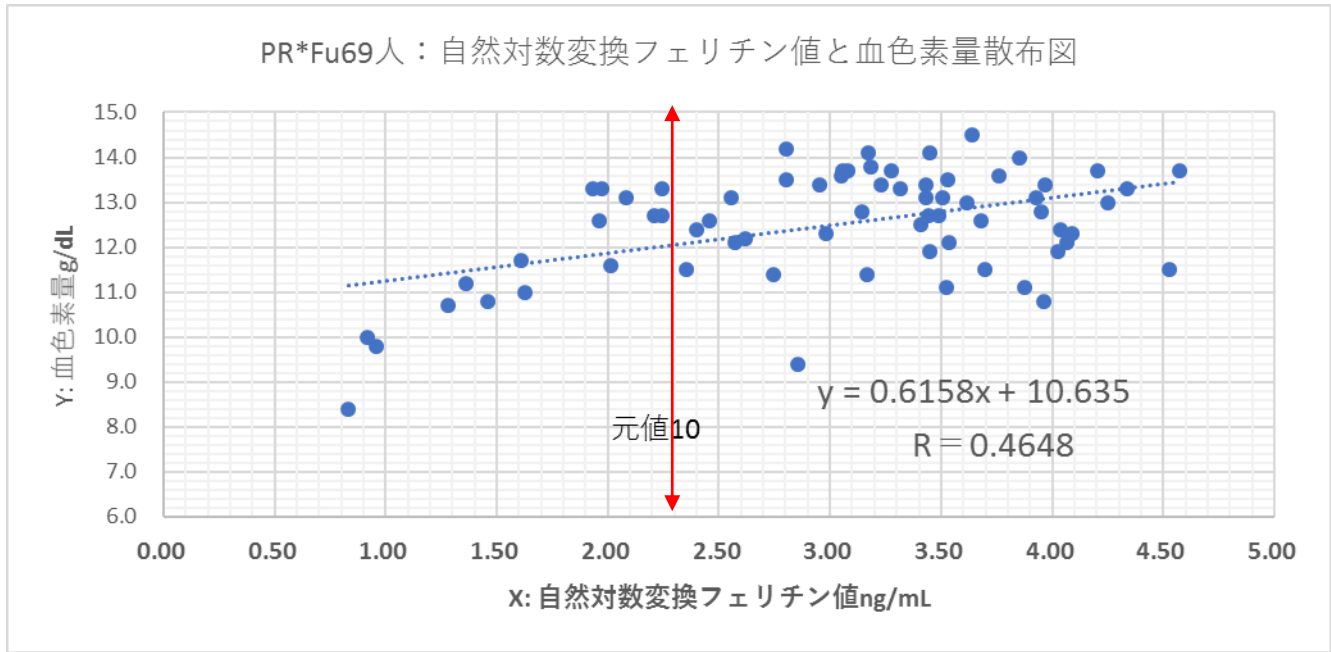
上記3グループと本報告のPR\*Ab139例、PR\*Fu69例の2グループ、都合5グループのフェリチン平均値と標準偏差を利用して、そこで使用された4つのフェリチン測定法間の回帰直線式の作成を試みました。

作成法の可能である根拠は、1) ほぼ同じ属性の集団では、血清フェリチンの状態はほぼ同一と考えられる。2) 従って、二つのほぼ同一属性集団を別々の測定キットで測定した時、フェリチン平均値及び(平均値+1SD)値は二つの集団で対応する。という事です。しかし、対応が $Y = aX + b$ なる一次式に相似するかは不明です。また、フェリチンの値は元値のままを使用していますので、5つの集団すべてで、正規分布になっておらず、(平均値+1SD)が度数分布グラフで68.2%の上限値をどちらも示しているとはいいいがたく、精密に対応する保証は有りません。そういう問題があるので、ここで提示する変換式は、正確ではなく、近似的なものです。

PR\*Ab139例のフェリチン値と血色素量の散布図 図13-1.



PR\*Fu69例の散布図 図13-2.



(1,2,3 グループは年齢、生活環境が類似してますが、他方 4,5 グループは平均年齢が 8~10 歳大きく、かつ妊娠初期という身体状況の違いがあります。)

表 17. 5 グループの概略

仮番号	症例群記号	報告者	特性(どれも婦人)	症例数(例)	年齢平均±標準偏差	測定キット名	測定法	血清フェリチン相加平均±標準偏差 (ng/mL)
1	A-1	亀井明子ら <sup>8</sup>	栄養学部3年生	350	21.2±0.8	Gamma Dab ferritin キット	RIA	33.5±24.0
2	A-2	亀井明子ら <sup>8</sup>	栄養学部3年生	438	21.2±0.8	LS 試薬栄研フェリチン	EIA	23.7±20.0
3	B	北川元二ら <sup>9</sup>	管理栄養学1年生	1401	18~19	ルミパルスプレスト・フェリチン	CLEIA	29.2±21.9
4	PR*Ab	荒木常男	妊娠初期	139	29.4±7.2	アーキテクト・フェリチン	CLIA	40.1±33.7
5	PR*Fu	荒木常男	妊娠初期	69	28.9±7.6	ルミパルスプレスト・フェリチン	CLEIA	29.0±21.8

表 18. フェリチン測定キットの間の回帰直線作成の試み

対象集団番号	集団特性	人数	フェリチン測定キット名	フェリチン平均値 ng/mL	SD	平均+1SD	連立方程式の設定(2点について) $Y = aX + b$	aの解答	bの解答	関係式 ( $Y = aX + b$ ) []内は検査所が調べた対応データによる式
1	亀井明子ら <sup>8</sup> 。栄養学部3年	350	Gamma Dab ferritin kit	$33.5 = X_{1m}$	24	$57.5 = X_{1sd}$	$Y_{3m} = a * X_{1m} + b$ $Y_{3sd} = a * X_{1sd} + b$	0.9125	-1.3688	(ルミパルスフェリチン) = 0.9125 * (Gamma Dab

	生									ferritin kit) -1.3688
2	亀井明子 ら <sup>8</sup> 。栄養 学部3年 生	438	LS 試薬 栄研フェ リチン	$23.7=X_{2m}$	20	$43.7=X_{2sd}$	$X_{1m}=a \cdot X_{2m}+b$ $X_{1sd}=a \cdot X_{2sd}+b$	1.2	5.06	(Gamma Dab ferritin kit) = 1.2 * (L S 試薬栄研フェリチ ン) + 5.06
3	北川元二 ら <sup>9</sup> 。管理 栄養学部 1年生	1401	ルミパル スプレッ ト・フェリ チン	$29.2=Y_{3m}$	21.9	$51.1=Y_{3sd}$	$Y_{3m}=a \cdot X_{2m}+b$ $Y_{3sd}=a \cdot X_{2sd}+b$	1.095	3.2485	(ルミパルスプレッ ト・フェリチン) = 1.095 * (LS 試薬栄研 フェリチン) + 3.2485 [Y = 0.995 X + 2.430] by SRL 作業報告 <sup>17</sup>
4	PR*Ab	139	アーキテ クト・フェ リチン	$40.1=X_{4m}$	33.7	$73.8=X_{4sd}$	$X_{5m}=a \cdot X_{4m}+b$ $X_{5sd}=a \cdot X_{4sd}+b$	0.736	-0.514	(ルミパルスプレッ ト・フェリチ ン) = 0.736 * (アーキテ クト・フェリチ ン) - 0.514
5	PR*Fu	69	ルミパル スプレッ ト・フェリ チン	$29=X_{5m}$	21.8	$53.8=X_{5sd}$				

表 19. フェリチン測定キットの間の回帰直線 (試作)

	関係式(Y=aX+b) Y	aX+b
1	(ルミパルスフェリチン)	= 0.9125 × (Gamma Dab ferritin kit) -1.3688
2	(Gamma Dab ferritin kit)	= 1.2 × (LS 試薬栄研フェリチン) + 5.06
3	(ルミパルスプレスト・フェリチン)	= 1.095 × (LS 試薬栄研フェリチン) + 3.2485
4	(ルミパルスプレスト・フェリチン)	= 0.995 (LS 試薬栄研フェリチン) + 2.430
5	(ルミパルスプレスト・フェリチン)	= 0.736 × (アーキテクト・フェリチン) - 0.514

注記：上記 4 番は SRL 社の公表している研究報告<sup>17</sup>

### 考察 5. 血清フェリチン値は、機能鉄欠乏症を鑑別できるか。

答えは、不可。骨髓可染鉄の赤芽球の鉄含有評価が必要である。

理由：貧血ならばすべて鉄欠乏性貧血というわけではありません。体内貯蔵鉄は正常に存在するにもかかわらず、骨髓での赤芽球への取り込み、利用が何らかの影響を受けて阻害されて、正常な質、量の赤血球が産生されずに貧血になる病態もあります。たとえば、マラリア、結核など慢性感染症、関節リウマチ、SLE など自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病など炎症性腸疾患、および担癌状態における、正球性ないし小球性貧血が該当します。このような貧血を鉄欠乏性に対して**機能性貧血 (あるいは慢性疾患に伴う貧血)**と呼んでいます。この機能性貧血に影響を及ぼしている因子として、ヘプシジン (hepcidin, 25 のアミノ酸よりなるペプチドホルモン) が挙げられています。(小船雅義ら<sup>10</sup>) その臨床的頻度は地域により異なりますが明確ではありません。このような、体内貯蔵鉄が正常、時には増加している貧血患者に、惰性的に鉄剤を投与することは、貧血治療にもならないばかりか、鉄による障害を引き起こす恐れがあります。そのような訳で、**貧血患者における、鉄欠乏性**



**貧血と機能性貧血の鑑別は必要です。**

臨床的には鉄欠乏性貧血の診断、機能性貧血と真の鉄欠乏性貧血の鑑別診断に、骨髓吸引液の鉄染色により、赤芽球内の鉄顆粒の存在有無、存在陽性率の判定が必要です。しかし、胸骨なり骨盤の腸骨なりの骨髓穿刺は麻酔合併症や検査後感染などで侵襲性が高いので、それに代わる、検査法が希求されます。(他方、精密な測定機器が設置されていない国、地域の医療機関では、フェリチンやトランスフェリン飽和度測定など替えて、この骨髓吸引液鉄染色による骨髓貯蔵鉄の状態を検査することは、簡便であり、頻度の高い機能的貧血症を鑑別診断するの有益であるとの見解もあります。)

それで、代用検査の一つとして、**血清フェリチン値測定が期待され、血清フェリチン値測定で、真の鉄欠乏性貧血と機能的貧血は鑑別できるのかの検討研究が行われました。**その主だった報告6編を表20.に掲示しました。特に、統合的骨髓可染鉄等級付け方法とフェリチン値平均の母集団 95%信頼区間比較に注目しました。

(これらの報告では、フェリチン値が自然対数変換 (底 e) されていますので、先にも述べたように、EXP 関数を用いて平均値を元値に戻すと、元値の幾何平均値になります。また、標準偏差も元値の幾何標準偏差になります。)

**表 20. 文献検討 (骨髓可染鉄の判定法と血清フェリチン値の関係, 集約的骨髓可染鉄等級付け法と血清フェリチン値の関係)**

骨髓可染鉄の判定法については、文献解説 7. (木村郁郎の分類) 文献解説 8. (Gale の等級付け) 文献解説 9. (Phiri の集約的骨髓可染鉄等級付け) を見てください。

また、下の表 20.の中の散布図や信頼区間比較図は、文献解説 10.1~10.6.を見てください。

文献番号	発表年	発表者	地域 / 国名	対象者数 (男/女内訳)	年齢分布	貧血の程度 Hb g/dL	フェリチン測定キット名	判定(フェリチン値で機能性貧血と鉄欠乏性貧血は鑑別できるか)	信頼区間比較グラフ番号	信頼区間比較表番号
1	1978	M.A.M.A LIら <sup>18</sup>	Hamilton/カナダ	248 (男女内訳不記載)		貧血に限らない集団	radioimmunoassay using ferritin labelled with I <sup>125</sup> and rabbit anitoferritin antibody	肝疾患、悪性腫瘍、炎症状態では、鉄欠乏を除外するフェリチン値は12ではない。(高くなる)	I (散布図)	1 (診断名)
2	2009	KS Phiriら <sup>19</sup>	マラウイ南部 / マラウイ共和国	381 (178/203)	1.7 ± 1.1	5未満	electrochemiluminescence immunoassay (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics, Switzerland)	可能(ただし、混合性とは不可)	II	2
3	2013	Rajeshwari S Bableshwarら <sup>20</sup>	ベルガウム / インド	80 (48/32)	41.6 (最低16, 最高86)	7以下43人、7~10は37人	micro particle enzyme immunoassay (Abbott AxSYM R system)	可能(ただし混合性とは不可)	III	3
4	2014	Ankita Tripathi	ガンジー医科	40 (男女区分不)	成人のみ記	中程度~重度	micro particle enzyme	検討無し	揭示無し	4 (信頼区間比)

		ら <sup>21</sup>	大学 / インド	記載)	載	貧血	immunoassay (Abbott Axsym system)			較ではない)
5	2014	Krupal M Pujara ら <sup>22</sup>	グジャラート州 / インド	73 (男女内訳不記載)	30 % が 21-30、27.1%が 31-40、21.4 が 11-20.	中程度から重度の貧血	micro particle enzyme immunoassay (Abbott Axsym system)	検討無し	揭示なし	5 (信頼区間比較ではない)
6	2019	Niharika Shah ら <sup>22</sup>	ダーラ / ネパール	43 (23/20)	42.3 ± 23.8 (8歳 ~ 85歳)	5.9 ± 2.1、3 1人は7以下、1 2人は7~0.	不明 (不記載)	不可能 (ただし混合性とは鑑別できる)	VI	6 (信頼区間比較ではない) 骨髄鉄状態カテゴリー結果
7	1980	花田 尚 ら <sup>16</sup>	筑波大 / 日本	12 (1/11)	中央値 37歳 (17 ~ 57)	中央値 9.0 (5.3 ~ 11.2)	Gamma Dab ferritin kit	検討なし	VII (散布図)	7 (骨髄状態カテゴリー散布図)

\*これらの報告のうち、2番 2009年 KS Phiri と 3番 2013年 Rajeshwari S Bableshwar らのそれでは、フェリチン値で、機能性鉄欠乏貧血は真の鉄欠乏性貧血と鑑別可能を示すフェリチン値平均の母集団 95%信頼区間比較グラフを掲示しています。ただし、機能性鉄欠乏貧血と混合性鉄欠乏性貧血は鑑別できません。

\*他方、6番 2019年 Niharika Shah らは、異なった報告をしています。すなわち、フェリチン値で、機能性鉄欠乏貧血は真の鉄欠乏性貧血と鑑別不可能としています。また、機能性鉄欠乏性貧血と混合性鉄欠乏貧血とは鑑別可能としています。そういうことで、血清フェリチン値と集約的骨髄可染鉄評価法との対応は不定です。

## 考察 6. 人体貯蔵鉄の推定式は存在するか。

この式は作成されたら、その臨床的意義は大変大きい。

第一に、その個人の貯蔵鉄不足量が概算できます。

第二に、増加させるべき貯蔵鉄量が概算できます。

第三に、投与した鉄量のいくらの割合が、貯蔵鉄になったかの、個々の鉄剤薬品の有効率が概算できます。

これまでに、報告されている式は以下の 2 種です。

表 21. 貯蔵鉄の推定式

発表者	作成方法	換算式	Ferritin などのパラメータの測定法	限界
Walter GO ら <sup>23</sup> , 1973.	男性 12 名、女性 10 名に、1 週間間隔で 1 回約 400mg 連続瀉血。Hb が	$X=7.7Y-90.77$ Y を血清フェリチン値 ng/mL X を可動性貯蔵鉄 mg/body	フェリチン (Immunoradiometric assay of Addison ら 1972.)	炎症のある患者には使えない。なぜなら、それらの患者では、フェリチン値は

	11g/dL になり、かつトランスフェリン飽和度15%以下を持続するまで。			貯蔵鉄が少なくとも上昇するから。
James D.Cookら <sup>24</sup> 、2003.	14名健康人に連続瀉血。Hbが2g/dL減少するまで。	body iron (mg/kg) = $-\frac{\log(R/F \text{ ratio}) - 2.8229}{0.1207}$ R: serum transferrin receptor F: serum ferritin µg/L	R: serum transferrin receptor F: serum ferritin µg/L	同上及び妊娠中。なぜなら、妊娠中 serum transferrin receptor 値は下降する。また、その測定法が異なれば定数を再設定する必要あり。

### 6-1. Walter GO ら<sup>23</sup>、1973.の式

直線式はYを血清フェリチン値ng/mL Xを可動性貯蔵鉄mg/bodyとした時、

$$Y=11.8+0.13X \dots\dots\dots (1)$$

となり、変形すると

$$X=7.7Y-90.77\dots\dots\dots (2)$$

となり、微分すると

$$dx/dy=7.7 \dots\dots\dots (3)$$

となり、小数点第一位を四捨五入して

「ferritin Y 1ng/mLは貯蔵鉄 X 約 8mg相当する。」………(4)

なる定理を導き出しています。

この式の算定根拠の詳細は、文献解説\*\*に提示しました。(荒木常男の意見では、この式は、精密でないので、今後新たな正確な式が求められます。)

### 6-2. James D.Cookら<sup>24</sup>、2003.

$$\text{body iron (mg/kg)} = -\frac{\log(R/F \text{ ratio}) - 2.8229}{0.1207}$$

R: serum transferrin receptor

F: serum ferritin µg/L

詳しくは、文献解説 9. The quantitative assessment of body iron James D. Cook, Carol H. Flowers, Barry S. Skikne *Blood* (2003) 101 (9): 3359-3363. を参照して下さい。

### 引用文献

番号	著者名	英語表示題名	資料名、雑誌名	巻数	号数	ページ数 始め	ページ数 終了	発行年
	Daniel E Scott et al	Iron Deficiency in Healthy Young Colleg Women	JAMA	199	12	897	150	1967
-3	内田立身	Guidelines for treating anemia by proper use of iron preparations	日本鉄バイオサイエンス学会					2009
-2	WHO	WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and	WHO guideline					2020

		populations executive summary 2020						
-1	日本人間ドッグ学会	Criteria category 2022	日本人間ドッグ学会					2022
1	杉浦和子ら	The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan :Result of national survey	日産婦誌	74	4	482		2020
2	NEW ZEALAND MEDICINES AND MEDICAL DEVICES SAFTY AUTHORITY	Hormonal Contraceptives and Blood Clots						2014
3	Beltran DA et al	Effect of Four Hormonal Contraceptives on Platelet Count and Coagulation Parameters Under Real Conditions of Use After 6 Months of Treatment	Journal of Food Science & Nutrition	6	66			2020
4	茂田博行	pill and blood coagulation	日産婦誌	52	7	142	145	2000
5	今村裕子ら	Two cases of giant adenomyosis with deep vein thrombosis and pulmonary embolism secondary to OC for menorrhagia and anemia	日産婦学会第 61 回学術講演会抄録集 P3-317					2009
6	脇本 裕ら	Three cases of thrombosis induced oral intake of oral contraceptives/low-dose estrogen-progestin	産婦の進歩	68	1	7	12	2016
7	萩原達也ら	Four cases of uterin benign tumor induced pulmonary thrombosis and deep vein thrombosis during sever bleeding	第 70 回日産婦学会学術講演会抄録集 P-38					2018
8	亀井明子ら	Relationship between the Serum Ferritin and Blood Hemoglobin Concentration in Young Adult Women--A Cross-section Observation Study--	栄養学雑誌	61	6	357	362	2003
9	北川元二ら	Nutritional intake in female university students with iron deficiency	Nagoya Journal of Nutritional Sciences	0	5	45	58	2019
10	小船雅義、加藤淳二	anemic of chronic disorders	日本内科学会雑誌	95	10	36	40	2006
11	HANS GRÜNEBERG	Siderocytes in Man	Natur		148	469	470	1941
12	Eugene Kaplan et al	Sideroblast : A Study of Stainable Nonhemoglobin Iron in Marrow Normoblasts	The Journal of Hematology	9	3	203	213	1954
13	木村 郁郎 (きむら いくろう)	Study on Sideroblasts part 1	岡山医学会誌	69	7	1773	1798	1957
14	EDWARD GALE et al	THE QUANTITATIVE ESTIMATION OF TOTAL IRON STORES IN HUMAN BONE MARROW	Journal of Clinical Investigation	42	7	1076	1082	1963

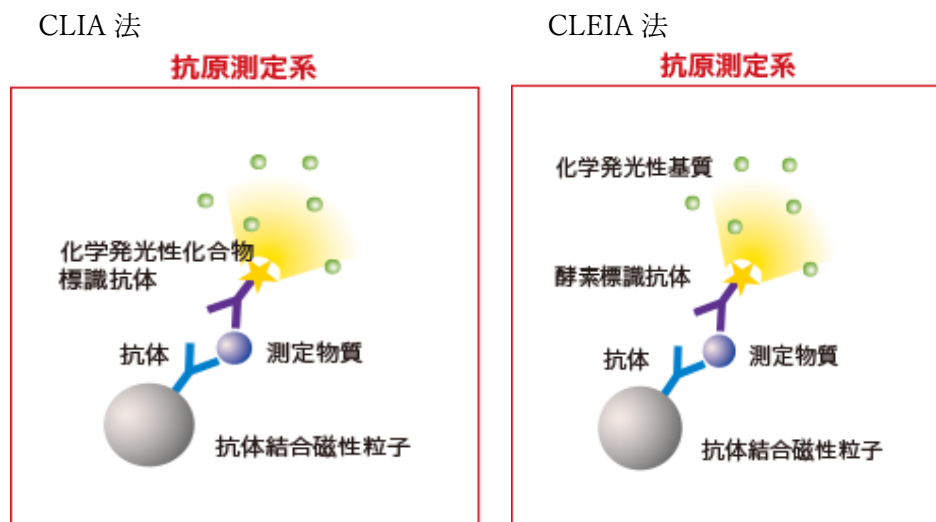
15	K S Phiri et al	Improved method for assessing iron stores in the bone marrow	J Clin Pathol	62	8	685	689	2009
16	花田 尚ら	relationship between bone marrow iron store and serum ferritin level in patients with iron deficiency anemia during iron therapy.-an attempt to evaluate bone marrow iron store by serum ferritin level	臨床血液	21	12	1853	1857	1980
17	唐澤美佳ら	The basic performance and reference values of lumipulseprest ferritin kit using lumipalspurest II	機器・試薬	29	5	493	497	2006
18	M.A.M. ALI et al	Serum ferritin concentration and bone marrow iron stores: a prospective study	CMA JOURNAL	118		945	946	1978
20	Rajeshwari S Bableshwar et al	Intensive method of assessment and classification of the bone marrow iron status: A study of 80 patients	indian journal of Pathology & Microbiology	56	1	16	19	2013
21	Tripathi, Ankita, et al.	Correlation study between bone marrow iron and serum iron and serum ferritin in patients of moderate to severe anemia.	Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences	3	19	5083	5089	2014
22	Krupal M Pujara et al	A study of bone marrow iron storage in hematological disorder	International Journal of Health & Allied Sciences	3	4	221	221	2014
23	Niharika Shah et al	Prevalence of Iron Deficiency Anemia in Biochemically Defined Moderate to Severely Anemic patients in a Tertiary Care Centre	J Nepal Med Assoc 2019;57(219):297-301	57	219	297	301	2019
24	Wa l ters GO et al	serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects	J. clin. Path.,	26		770	772	1973
25	James D. Cook et al	The quantitative assessment of body iron	Blood	101	9	3359	3363	2003
26	M Notelovitz et al	Changes in coagulation and anticoagulation in women taking low-dose triphasic oral contraceptives: a controlled comparative 12-month clinical trial	Am J Obstet Gynecol	167	5	1255	1261	1992
27	Isaac I. Z et al	The effect of hormonal contraceptives on platelet count of women in Sokoto State North Western Nigeria	Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences	2	1	0	0	2014
28	Sanjay Kaushik et al	Assessment of Iron Status in Cases of Anemia : A Comparative Analysis by Gale's and intensive Method	Annals of Pathology and Laboratory Medicine	5	2	129	133	2018

## 文献解説

### 文献解説 1. 検査対象者の延べ例数と実例数詳細 表 22

	CLIA 法			CLEIA 法			2 法合計		
	検査回数	実 例 数	の べ 例 数	検査回数	実 例 数	のべ例数	検査回数	実 例 数	のべ例数
OC (ピル 内服)	1 回	62	62	1 回	57	57	1 回	55	55
	2 回	13	26	2 回	5	10	2 回	31	62
	3 回以上	0	0	3 回以上	0	0	3 回	10	30
							4 回	2	8
	小合計	75	88	小合計	62	67	小合計	98	155
PR (妊娠 初期)	検査回数	実 例 数	の べ 例 数	検査回数	実 例 数	のべ例数	検査回数	実 例 数	のべ例数
	1 回	129	129	1 回	65	65	1 回	178	178
	2 回	5	10	2 回	2	4	2 回	12	24
	3 回以上	0	0	3 回以上	0	0	3 回	2	6
	小合計	134	139	小合計	67	69	小合計	192	208
RE+ME (非妊娠 非ピル内 服)	検査回数	実 例 数	の べ 例 数	検査回数	実 例 数	のべ例数	検査回数	実 例 数	のべ例数
	1 回	114	114	1 回	66	66	1 回	141	141
	2 回	15	30	2 回	9	18	2 回	30	60
	3 回	3	9	3 回	1	3	3 回	5	15
	4 回	1	4	4 以上	0	0	4 回	3	12
							5 回	2	10
							6 回	1	6
	小合計	133	157	小合計	76	87	小合計	182	244
4 群合計	検査回数	実 例 数	の べ 例 数	検査回数	実 例 数	のべ例数	検査回数	実 例 数	のべ例数
	1 回	293	293	1 回	180	180	1 回	344	344
	2 回	39	78	2 回	18	36	2 回	77	154
	3 回	3	9	3 回	1	3	3 回	23	69
	4 回	1	4	4 回以上	1	4	4 回	6	24
							5 回	2	10
							6 回	1	6
	合計	336	384	合計	200	223	総合計	453	607

文献解説 2. 図 12. CLIA 法と CLEIA 法の比較 1. (以下の図、説明は M B L 株式会社医学生物学研究所のホームページからの転載です。)



CLEIA は、[ELISA](#) と同様に種々の抗原抗体反応の組合せを利用し、最終的には酵素標識した抗原を反応系に組込んで酵素活性を検出します。しかし、吸光度測定により酵素活性を算出する [ELISA](#) に対し、CLEIA は発光量を測定することにより酵素活性を算出する点で異なります。

[CLEIA 試薬](#) では抗体結合磁性粒子を用います。

試薬と検体を反応させると抗原-抗体反応が生じます。この複合体を磁力で集磁した後に洗浄を行い、未反応物を除去後、酵素標識抗体を反応させます。同様に洗浄を行い、未反応物を除去後、化学発光性基質を加えると複合体中の酵素により加水分解され発光します。この発光量を測定することで検体中の目的分子を検出します。発光量を測定することで検体中の目的分子を検出する原理は CLEIA と同様ですが、酵素標識抗体を用いる。

CLIA は、化学発光性化合物の標識抗体を用います。

文献解説 3. 表 23. フェリチン測定法の CLIA 法と CLEIA 法の比較 2.

略字	CLIA 法	CLEIA 法
正式名	chemiluminescent immuno-assay	chemiluminescent enzyme immuno-assay
日本語訳	化学発光免疫測定法	化学発光酵素免疫法
検査キット商品名	アーキテクト・フェリチン	ルミパルスプレスト・フェリチン
特徴	2 次抗体に発光物質のアクリジウム標識抗フェリチン抗体を使用	2 次抗体に酵素アルカリホスファターゼ標識抗フェリチン抗体を使用した、2 ステップサンドイッチ法の一つ
参照図	CLIA 法図	CLEIA 法図
一次抗体	抗フェリチンマウスモノクローナル抗体 (磁性粒子に固相化してある) (CLEIA も同じ)	(マウス) 抗フェリチンモノクローナル抗体 (フェライト粒子に結合させてある) 注記:「フェライト」(Ferrite) は、酸化鉄を主成分にコバルトやニッケル、マンガンなどを混合焼結した磁性体 (電子素材) です。
二次抗体	アクリジニウム標識 (ウサギ) 抗フェリチンポリクローナル抗体	アルカリホスファターゼ (ALP) 標識 (マウス) 抗フェリチンモノクローナル抗体

酵素	無し(プレトリガーとして過酸化水素 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 、トリガーとして NaOH を利用)	アルカリホスファターゼ (ALP)
基質		AMPPD : 3-(2'-spiroadamantane)-4-methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)phenyl-1,2-dioxetane disodium salt / 3-(2'-スピロアダマントラン)-4-メトキシ-4-(3''-ホスホリルオキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン・2 ナトリウム塩
発光物質	アクリジニウム	AMPPD の分解物資 (ALP の触媒作用により分解されてできた物質)
測定内容	アクリジニウムから出る光	AMPPD の分解物質より出る光
測定方法	測定波長約 400~500nm で発行強度測定	波長 463nm に発行極大を持つ光の発光量
基準値作成対象数 (男/女)	正常者 92 例(男性 32 名、婦人 60 名)	健常者 396 例 (男性 285 例、婦人 111 例)
基準値の決定方法	中央値と測定値分布の中央 95% を含む範囲の計算	測定値を対数変換して正規化し、そこから幾何平均値と幾何標準偏差を逆算し、基準値を計算した。
基準値婦人	中央値 : 39.42ng/mL 測定値分布の中央 95% を含む範囲 : 4.6. ~ 204.00	下限 : 幾何平均値 ÷ (幾何標準偏差の 1.96 累乗) 上限 : 幾何平均値 × (幾何標準偏差の 1.96 累乗) = 3.8~123.1ng/ml (計算式は文献解説*)
基準値男性	中央値 : 75.62ng/mL 測定値分布の中央 95% を含む範囲 : 21.81~274.66	幾何平均値 ÷ / × (標準偏差の 1.96 累乗) の範囲 : 45.9~332.3ng/ml
測定範囲	1~2000ng/mL	0.3~1000ng/mL
結果判定の備考	フェリチン濃度が 10ng/mL 未満である場合、鉄欠乏性貧血の指標になることが報告されている。鉄欠乏性貧血患者であっても、肝細胞性疾患または鉄剤投与等、他の原因でフェリチン濃度が正常あるいは上昇していることがある。	
製造発売会社	アボットジャパン合同会社	富士レビオ (株)



承認認証年月日	2009年8月	2002年8月	
他の検査法との相関検討の有無	有り (アキシム AxSYM フェリチン・ダイナパック) 回帰方法: Passing-Bablok 法	有り (既存 EIA 法: E テスト 「TOSOH」 II (フェリチン))	有り (既存 EIA 法: LS 試薬'栄研' (フェリチン) (SRL 社の検討),
相関係数	r=0.979 (n=436) (範囲 1-1000)	r=0.997(n=43)	r=0.995(n=130)
回帰直線式(本キット Y、既存キット X)	Y (アーキテクト) = 1.16X (AxSYM) -1.52	Y (ルミパレス) = 1.00X (E テスト) -2.5	Y (ルミパレス) = 0.995X (LS 試薬) +2.430

文献解説 4. 表 24. CLEIA 法 (ルミパルスプレスト・フェリチン) における婦人基準値の計算式

	測定値 ng/ml	底 10 の対数 変換後	戻し実測値 への戻し (幾何平均 値及び幾何 標準偏差に なる)	68.26% 範囲の 計算式	左の結 果	95%範囲の計 算式	左の結果
算術平均	42.57	1.4405	幾何平均 M	M ÷ S	10.1345	M ÷ (S の 1.96 累乗)	<b>3.8769</b>
算術標準偏差	43.05	0.4347	幾何標準 偏差 S	M × S	75.023	M × (S の 1.96 累乗)	<b>196.1124</b>
標本数	<b>133</b>						

2022年3月28日に富士レビオ コールセンターから頂いた試薬基礎データを見ると、検体総数 418 例、うち男性は 285 例、婦人は 133 例になっており、添付文書の婦人例 (111 例) とは異なっていました。それで、婦人については添付文書の基準値 (婦人 111 例) と以下の計算 (婦人 133 例) の基準値は異なることになりました。

文献解説 5. 使用したピル 3 種類の特性 表 25.

ピルの名称	ソフィア A 配合錠	プラノバル配合錠	トリキュラー28
	SOPHIA-A TABLETS	PLANOVAR TABLETS	Triquilar tablets28
成分量 (P:プロゲステロン)	ノルエチステロン 1mg	ノルゲストレル 0.5mg	レボノルゲストレル 0.05~0.125mg
成分量 (E:エストロゲン)	メストラノール 0.05mg	エチニルエストラジオール 0.05mg	エチニルエストラジオール 0.03~0.04mg
保険薬価格 (円) 2017 年当時	8	14	薬価格未収載
発売開始	1974 年 5 月 23 日	1979 年 4 月	2000 年 10 月 2 日
発売中止	2019 年 1 月		
販売会社	あすか-武田	あすか-武田	バイエル

特徴	子宮筋腫や子宮腺筋症等過多月経の誘因がなければ、消退出血が極めて少量	発売中止済みのドオルトン錠と同一成分	ホルモン含量変動タイプで、 <b>赤褐色 6個</b> P0.05mg+E0.03mg、 <b>白色 5個</b> P0.075+E0.04、 <b>淡黄褐色 10個</b> P0.125+E0.03、 <b>白色 7個</b> P・E 含有無しの偽薬構成で、途中破たん出血が少ない。
OC*Abでの使用者例数	51	25	12
OC*Fuでの使用者例数	2	60	5
OC*(Ab+Fu)での使用例数	53	85	17

### 文献解説 6. ピル内服による凝固因子の変化に関する報告（ベルトラン DA 氏ら<sup>3</sup>、2020）

スペイン、マドリードのベルトラン DA 氏ら<sup>3</sup>は、ピルを含めた避妊薬使用婦人例の使用前と使用後6か月の凝固因子の血液検査データを報告しています。それによると、4つの使用ホルモン全てで、フィブリノーゲン量が有意に増加しました。また、内因系凝固反応の亢進を示す、部分トロンボプラスチン時間（APTT）の短縮が見られました。また、経皮膚経路貼付薬（6mg ノルゲストロミン+0.6mgEE）毎週張替でのみですが、血小板数の増加とプロトロンビン活性変化（PT%・外因系凝固反応を示す）の短縮が有意に見られました。

\*を付けた数値は、有意確率  $P < 0.05$  を示し、4群とも部分トロンボプラスチン時間変化 APTT 秒及びフィブリノーゲン量において、有意の変化が認められました。更に、経皮膚経路貼付薬（6mg ノルゲストロミン+0.6mgEE）毎週張替群では、血小板数の有意の増加が認められました。（注記：数値がどのような計算で算出されたのか、記述がなく、荒木常男にも解明できません。）

**表 26.** 治療の6か月後の実際の使用条件下での血小板数及び凝固パラメーターに対する4つのホルモン避妊薬の効果 スペイン、マドリードのベルトラン DA 氏ら、2020.

ホルモン避妊薬名	症例数	年齢（年）	血小板数変化 ( $10^4/\mu\text{L}$ )	プロトロンビン活性変化 PT%	部分トロンボプラスチン時間変化 APTT 秒	フィブリノーゲン濃度変化 mg/dL
参考値（日本の検査所での）			13~39	70~130	24.5~36	150~400
経皮膚経路貼付薬（6mg ノルゲストロミン+0.6mgEE）毎週張替	64	28.00 ± 1.54	<b>22*</b>	<b>4*</b>	<b>-0.84*</b>	<b>46*</b>
経陰経路放出システム（11.7mg エトノゲストレル+2.7mgEE）3か月ごとに入替	62	28.77 ± 1.66	-2	3.8	<b>-0.75*</b>	<b>53*</b>
経口薬（2mg クロマジノンアセテート+0.03mg エチニルエストラジオール:EE）	68	29.79 ± 1.75	+4	1.5	<b>-1.65*</b>	<b>35*</b>
経口薬（3mg ドロスピレノン+0.03mgEE）	70	28.51 ± 1.47	-2	1.0	<b>-1.3*</b>	<b>26*</b>

対象群（ホルモン避妊法を使用しない婦人例）	64	33.6 ± 1.47	-3	-4*	+0.2*	42
-----------------------	----	-------------	----	-----	-------	----

文献解説 7. フェリチン減少症と貧血を伴う性器出血の治療に OC を 6 日間投与して、下腿静脈血栓、肺動脈血栓発症した婦人の詳細（自験例） 表 27.

報告年、氏名、報告者	2022 年 6 月 146 回近畿産婦人例学会本報告、荒木常男。
年齢	30 歳代
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、バップァ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)、右卵巢嚢腫(8.1×9.7×10cm)、左卵巢嚢腫(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+オダノ錠 3錠+CP 顆粒 3g）分 3/5 日。翌日：（ジアヘミクス 2 C + 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 日日後、開腹して子宮単純全摘兼両側卵巢嚢腫摘出。
術式、術後診断	開腹して子宮単純全摘+両側卵巢嚢腫摘出+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。

文献解説 8-1. 月経過多、貧血、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例における、下肢静脈血栓あるいは、肺動脈血栓の発症例報告 表 28.

報告年、氏名、報告者	1. 2009年第61回日産婦学会、一般演題 P3-317 今村裕子 <sup>5</sup> ら症例1。	2. 2009年第61回日産婦学会、一般演題 P3-317.今村裕子 <sup>5</sup> ら、症例2。	3. 産婦の進歩 第68巻1号7-12(2016年2月) 脇本 裕ら <sup>6</sup> 3つの症例の一番目
年齢	53	47	45
妊娠回数	*		1
分娩回数	2	0	1
BMI	不明	不明	20.0 (58kg/1.7m)
腫瘍診断名	子宮腺筋症 (新生児頭大)	子宮腺筋症 (骨盤腔内占有大)	子宮筋腫 (手拳大/MRI 診断)
症状	動悸、全身倦怠感 (内科受診)。重度貧血。	月経過多、貧血	過多月経
血栓症発症前の OC 使用の有無	有り	有り	有り 13 カ月 (EE0.02mg +drospirenone3mg)
術後診断			子宮筋腫
摘出子宮重量 g	不明		不明
血色素 g/dL	4.4	不明	8.4
血小板数 10 <sup>4</sup> /μL	不明	不明	35.2
血液像	不明	不明	不明
PT 秒 (対照 11.9 秒)	不明	不明	不明
APTT 秒 (対照 28.0 秒)	不明	不明	不明
フィブリノーゲン	不明	不明	不明
D-ダイマー μg/mL	不明	不明	1.2
血清フェリチン (ng/mL)	不明	不明	不明
血清鉄 (μg/dL)	不明	不明	不明
肺血栓症経過	鉄剤とホルモン剤治療開始後 47 日目に下肢腫脹、左総腸骨静脈・左外腸骨静脈血栓症、多発性小肺血栓。	ホルモン剤 2 週間内服後、呼吸困難出現。多発性肺塞栓、肺高血圧症の診断。半年後多量性器出血再入院、ホルモン剤内服翌日、下腹部圧痛、血圧・酸素飽和度の低下、不穏有り。	子宮筋腫手術予定で、OC 中止して、病院に受診 2 日目、両側下肢の浮腫、疼痛出現、3 日目に下肢静脈エコーでヒラメ筋内側より、後脛骨静脈まで連続する血栓を認めた。入院して、ヘパリン点滴、ワーファリン内服。入院 6 日で退院。ワーファリン継続。
手術時期	抗凝固療法、IVC フィルター挿入後実施。	輸血その他の治療後には、明らかな肺塞栓の増加や明らかな下肢静脈血栓なく、5 日後、手術。	後日、腹腔鏡下子宮筋腫核出術実施。

予後	術後 15 日目退院	術後 17 日目退院	過多月経改善
----	------------	------------	--------

文献解説 8-2. 月経過多、貧血、子宮腺筋症あるいは子宮筋腫併発婦人例における、下肢静脈血栓あるいは、肺動脈血栓の発症例報告 2018 年第 70 回日産婦学会 P-38.萩原達也ら<sup>7</sup>、表 29.

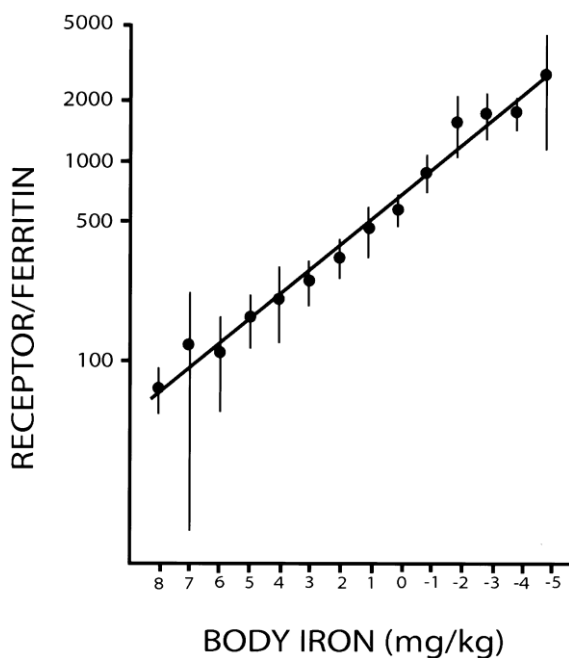
報告年、氏名、報告者	4. 2018 年第 70 回 日産婦学会 P-38.萩 原達也ら <sup>7</sup> 、症例 1。	5. 症例 2。	6. 症例 3。	7. 症例 4。
年齢	45	42	46	39
妊娠回数	0	0	2	0
分娩回数	0	0	2	0
BMI	23.4	29.3	25	23.2
腫瘍診断名	子宮腺筋症最大径 11.7cm	多発子宮筋腫	6cm 直径子宮筋腫	多発子宮筋腫最大径 10cm
付随症状	月経困難症	月経過多	月経過多	過多月経
血栓症発症前の OC 使用の有無	無し	無し	無し	無し
術後診断	子宮腺筋症	多発子宮筋腫	子宮筋腫	子宮筋腫
摘出子宮重量 g	384	2000	1216	500
血色素 g/dL	7.1	6.5	6.6	8.7
血小板数 10 <sup>4</sup> /μL	不明	不明	不明	不明
血液像	不明	不明	不明	不明
PT 秒 (対照 11.9 秒)	不明	不明	不明	不明
APTT 秒 (対照 28.0 秒)	不明	不明	不明	不明
フィブリノーゲン	不明	不明	不明	不明
血清フェリチン (ng/mL)	不明	不明	不明	不明
血清鉄 (μg/dL)	不明	不明	不明	不明
肺血栓症経過	GnRH 後 OC。3 か月 後 DVT。3 年後月経 再開して PTE.	月経開始後全身倦怠 感出現、PTE,DVT 診 断	紹介を受けた時点で、 無症状の PTE,DVT	月経開始時に意識消 失、CPA。PTE 併発。
手術時期	PTE の 8 か月後	発症 5 か月後	輸血後すぐ。	6 カ月後
予後	生存	生存	生存	生存

文献解説 9. The quantitative assessment of body iron Carol H. Flowers, Barry S. Skikne

*Blood* (2003) 101 (9): 3359–3363.

ボディ鉄の測定は、14 人の健康な対照被験者における反復静脈切除術中に血清フェリチンおよび血清トランスフェリン受容体(sTfR)の連続測定が得られた先行研究に基づいていた。<sup>3</sup> 瀉血は、各被験者のベースラインヘモグロビン濃度が 20g / L 低下し、それ以上出血することなく 3 週間そのように維持されたときに中止された。ベースライン時の貯蔵鉄の量は、血清フェリチン濃度を 12 μg/L 未満に低下させるために除去されたヘモグロビン鉄の量から計算され、次いで、食事性鉄の吸収について補正後の各出血時に除去されたヘモグロビン鉄から体内鉄が計算された。1 リットル当たりマイクログラム単位の濃度、血清トランスフェリン受容体/血清フェリチン(R/F 比)、および体重 1 キログラム当たりミリグラムで表される体内鉄の濃度の対数との間には、密接な線形関係が

実証された(図 1)。後者は、店舗における鉄不足(正の値)または組織の鉄欠乏(負の値)として表される。体鉄は R/F 比から次のように計算された:体鉄(mg/kg) =  $-\log(R/F \text{ 比}) - 2.8229 / 0.1207$ 。



#### 文献解説 10. 骨髓可染鉄の判定方法

- a) 骨髓可染鉄の発見(Eugene Kaplan 1954)
- b) 木村郁郎の分類 (1957)
- c) Gale の骨髓可染鉄等級付け(1963)
- d) Phiri の集約的骨髓可染鉄等級付け(2009 年)

##### 文献解説 10-1. a) 骨髓可染鉄の発見、臨床的応用

体内貯蔵鉄の検査法の golden standard(絶対基準)は、骨髓貯蔵鉄の測定とされています。

鉄染色はベルリン青染色とか prussian blue stain とか呼ばれ、1941 年に HANS GRÜNEBERG<sup>11</sup>がある種の貧血マウスの赤血球の中にこの染色反応陽性の顆粒を発見し、siderocyte(含鉄赤血球)と命名したのが始まりです。

Fe<sup>+3</sup> は染まりますが、Fe<sup>+2</sup> は染まりません。

1954 年の論文で、Eugene Kaplan ら<sup>12</sup>は、健康人の骨髓にも Sideroblast が存在することを報告しました。次の写真(図 13)は、青く染まった鉄顆粒数個を細胞質に含有する Sideroblast を示した原図です。

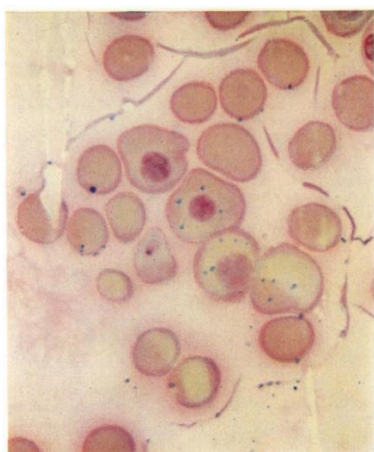


図 13. {Fig.1.Bone marrow film, Prussian blue stain(×970). Note iron granules in cytoplasm of normoblasts. Reported by Kaplan et al in 1954.}

\*【鉄の組織化学的染色原理】

組織球や赤芽球内で未利用の三価の非ヘム鉄(Fe<sup>3+</sup>)は、塩酸を含むフェロシアン化カリウム溶液中では塩酸でイオン化直後にフェロシアン化カリウムと反応(Perls's acid-ferrocyanide reaction)してフェロシアン鉄(青色染料)ができます。これが別名ベルリン青〔(Berlin blue)またはプルッشان青(Prussian blue), 和名では藍〕という安定な不溶性物質であり。局在性に青色の沈殿を形成します。この化学反応式は以下のようになります。



\*鉄の存在程度の判定法には、以下の3つの方法があります。

これらの検体は組織ではなく、骨髓吸引液細胞です。(組織を薄く削いで作成した標本ではなく、ガラスの上に吸引液をのせて引き延ばして作成した細胞診用の標本です。)

骨髓液塗抹標本 鉄染色の保険点数 (2022.4.1 現在) : 骨髓像 788 点+各特殊染色加算 40 点 = 828 点

文献解説 10-2. b) 木村郁郎<sup>13</sup>の分類 (1957)

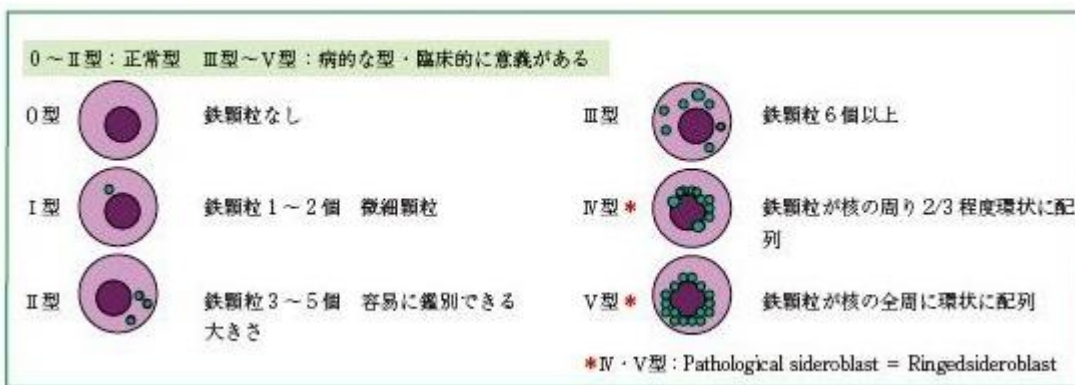
\*赤芽球 100 個につき鉄の存在程度別割合を調べます。(0 型 : 鉄芽球 sideroblast に鉄顆粒なし I a 型 : 鉄顆粒 1 個 I b 型 : 鉄顆粒 2 個 II 型 : 鉄顆粒 3~5 個 III 型 : 鉄顆粒 6 個以上

\*そして、Sideroblastgram を作成し、Sideroblast ratio = (II 型% + III 型%) / I 型% を求めます。

\*正常者 15 人(男 12 人、女 3 人)の所見 木村の検討では、各型の sideroblast の平均は 0 型 19.7%、I a 型 9.3%、II 型 7.2%、III 型 0.4%、総計 36.6%。Sideroblast ratio は 0.04~0.62、中央値 0.18 で、決して 1 以上の値はとらない。下図は武藤化学のホームページより転載。

図 14. 木村郁郎<sup>13</sup>の分類 (1957)

1. 木村らの分類



文献解説 10-3. c) Gale ら<sup>14</sup>の分類 (1963)

表 30. Gale's arbitrary Histological grading of bone marrow iron

Histological grading	顕微所見 : Gale's arbitrary Histological grading of bone marrow iron
Grade 0	no visible iron under oil immersion(magnification ×720)
Grade 1	small iron particles just visible in reticulum cells under oil immersion(magnification ×720)
Grade 2	small,sparsely distributed iron particles usually visible under low power(magnification ×80)
Grade 3	numerous small particles present in reticulum cells throughout the marrow particles
Grade 4	larger particles throughout the marrow with tendency to aggregate into clumps
Grade 5	dens,large clumps of iron throughout the marrow
Grade 6	very large deposits of iron,both intra-and extracellular ,which obscure cellular detail in the marrow

## 和訳

## ゲイルらの骨髄鉄についての気まぐれな、組織学的等級付け

Grade 0：皆無（720 倍率顕鏡）

Grade 1：微量（720 倍率顕鏡）

Grade 2：少量 80 倍率で見える小さくまばらな鉄粒子

Grade 3：適度 骨髄断片全体にわたって細網細胞に存在する多数の小さい鉄粒子（100 倍で）

Grade 4：少し重い（塊に凝集する傾向のある断片全体に大きな鉄顆粒）（100 倍率で）

Grade 5：重い（断片全体に鉄の密集した大きな塊）（100 倍率で）

Grade 6：非常に重い（鉄の非常に大きな堆積物は、細胞内外で断片内の細胞の詳細を隠す。）（100 倍率で）

## 鉄貯蔵のためのグレーディング Gale's Grading for bone marrow iron store

Pujara KM ら <sup>22</sup>A study of bone marrow iron storage in hematological disorder. Int J Health Allied Sci 2014;3:221-4 より転載。

0:汚れた鉄が無い[[図 1](#)]

1+:油浸漬対物レンズの網状体細胞に見える小さな鉄粒子[[図 2](#)]

2+:低出力場における小さくてまばらな鉄粒子

3+:すべての骨髄粒子に含まれる多数の小さな顆粒[[図 3](#)]

4+:小さな塊の大きな顆粒[[図 4](#)]

5+:顆粒の密集した大きな塊

6+:骨髄の詳細を覆い隠す非常に大きな堆積物。

Figure 1: Absent iron store 図 15.

Figure 2: Normal iron store, Grade 1 図 16.

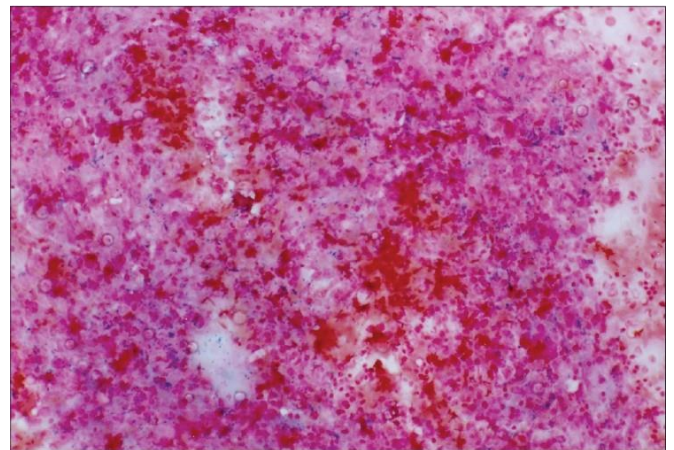
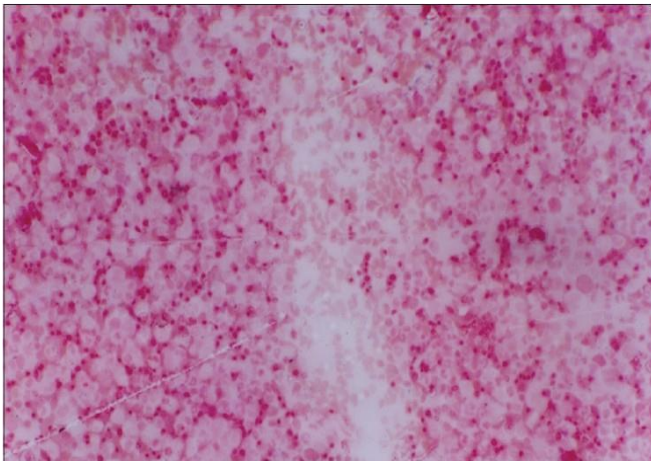
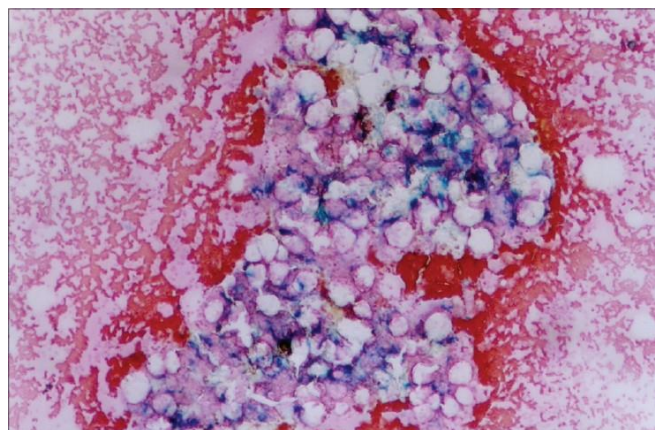
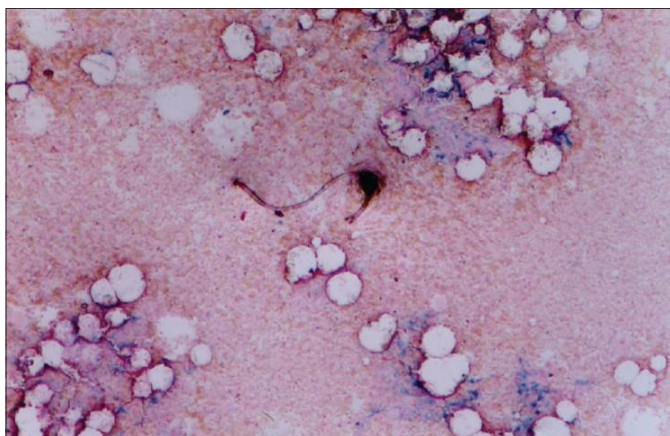


Figure 3: Increased iron store, Grade 3 図 17.

Figure 4: Increased iron store, Grade 4 図 18.





文献解説 10-4. d) 集約的な grading 法 (2009 年 K S Phiri ら<sup>15)</sup>)

2009 年 K S Phiri ら<sup>15)</sup>は、An intensive marrow iron grading method を発表しました。

その方法は、以下の 3 つの部位の鉄の状態を観察し、それを別表 10 で統合して、4 範疇に区分判定するもので、貧血患者において鉄欠乏性貧血と機能的貧血を鑑別するのに有効ですが、鉄の過剰は無視されます。

\*骨髓断片鉄 fragment iron : Gale の等級付けを行い、grade1~2 は無し、grade2 以上は有りとする。(すなわち、Grade3 以上もすべて単に陽性とのみ判定する。)

\*マクロファージ鉄 macrophage iron: 骨髓断片周囲 20 カ所においてマクロファージ内に鉄が存在するか見る。(ただし、統合判定には有無は考慮しない)

\*赤芽球鉄 erythroblast iron : 100 個の赤芽球を調べ、細胞質に鉄顆粒を含む赤芽球の存在割合を算出する。30% 未満は無し、30%以上は有りと判定する。

表 31. 骨髓可染鉄状態の統合的等級付け法 Bone marrow iron status classification by the intensive grading method  
Iron detected in:

Fragment*	Macrophage†	Erythroblast‡	Iron status category
Present	Present	Present	Normal
Present	—	Present	
Present	Present	—	Functional iron deficiency
Present	—	—	
—	Present	Present	Iron stores deficiency
—	—	Present	
—	Present	—	Functional and iron stores deficiency
—	—	—	

\*Positive fragment iron: fragment grade  $\geq 2$ .

†Positive macrophage iron: iron present in reticular cell.

‡Positive erythroblast iron: iron present in  $>30\%$  of erythroblasts.

10-5. 図 19. 骨髓可染鉄状態の統合的等級付け法の顕微鏡写真 1.

次の顕微鏡写真は Sanjay Kaushik et al<sup>28</sup> 2018 から転載です。Assessment of Iron Status in Cases of Anemia: A Comparative Analysis by Gale's and Intensive Method Sanjay Kaushik, Neelima Bahal\*, Sanjeev Kishore, Seema Acharya, Ishita Goel and Rajnish Kumar Dept. of Pathology, Shri Guru Ram Rai Institute of Medical & Health Sciences, Dehradun(India)

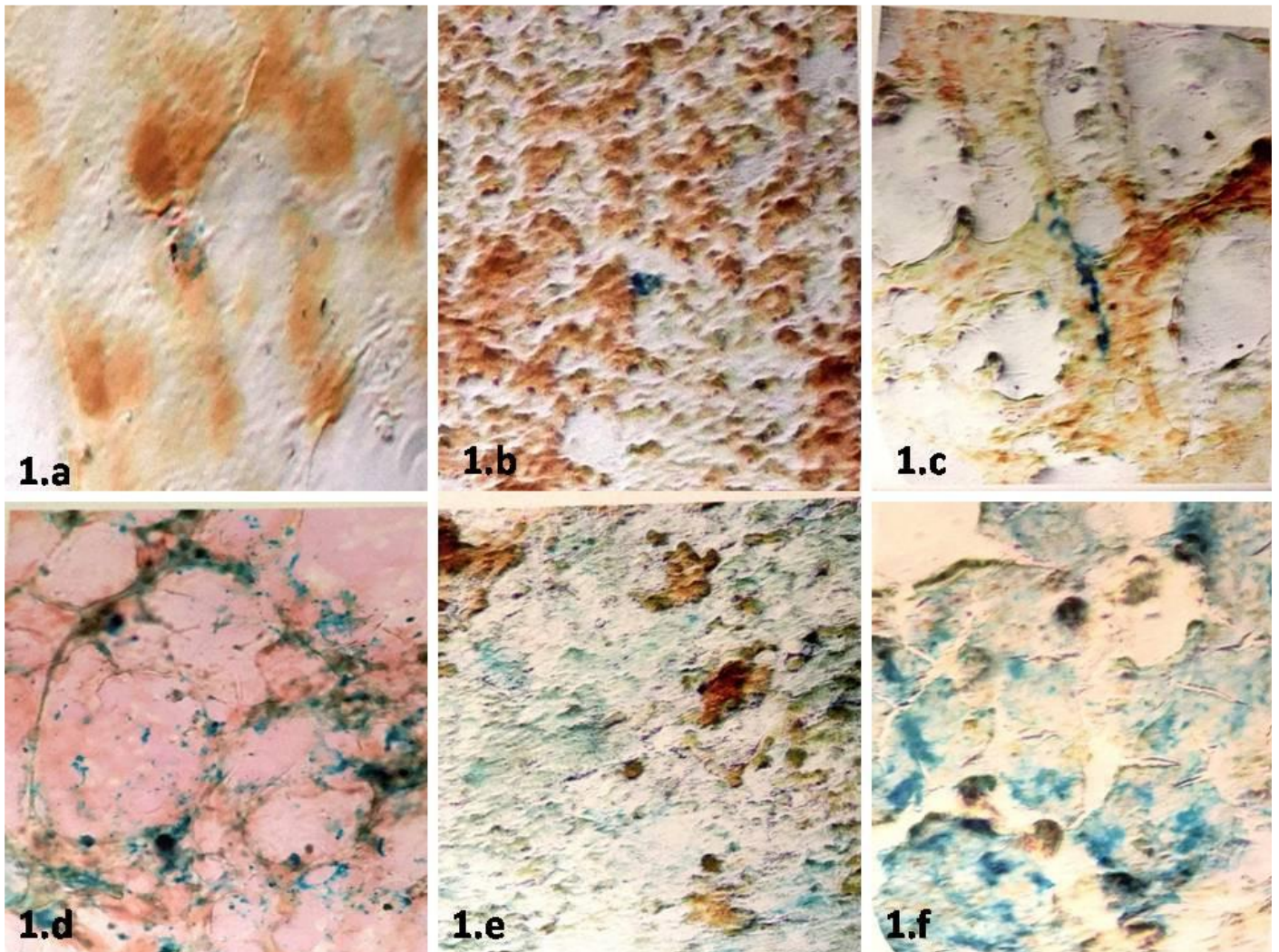


Fig.1: bone marrow smear showing

- a) small iron particles just visible under high power magnification Gale's Grading-1;
- b) small sparsely distributed iron particles in marrow fragment- Gale's Grading-2;
- c) numerus small iron particles in marrow fragment- Gale's Grading-3;
- d) large iron particles in throughout marrow fragment with tendency to aggregates in clumps - Gale's Grading-4;
- e) dense large clumps of iron in throughout marrow fragment - Gale's Grading-5;
- f) very large deposits of iron particles both in intra- & extra-cellular marrow fragment - Gale's Grading-6 (Perl's Prussian Blue stain. 1000x & 400x).

図 20. 骨髓可染鉄状態の統合的等級付け法の顕微鏡写真 1.

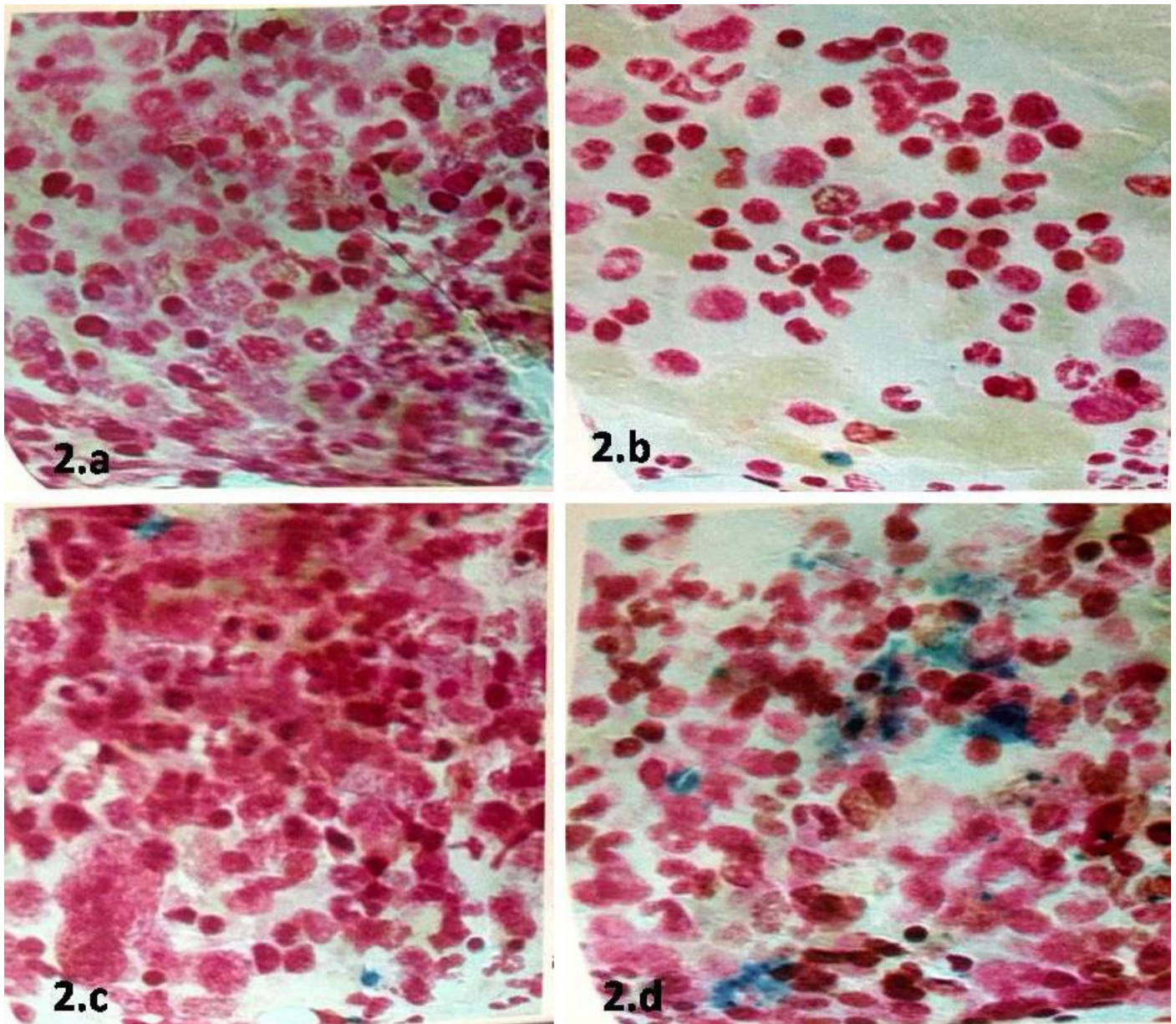


Fig. 2: Bone marrow smear showing

2.a) macrophages & erythroblasts in the marrow fragment with no visible iron (Functional & iron store deficiency)

2.b) iron in both marrow fragment and macrophages (functional iron deficiency);

2.c) iron only in the marrow fragment (functional iron deficiency);

2.d) iron in marrow fragments, macrophages & erythroblasts (Normal iron) (Perl's Prussian Blue stain counter stained by Neutral

Red. 1000x 上の顕微鏡写真は Sanjay Kaushik et al<sup>28</sup> 2018 から転載です。

文献解説 11. 統合的骨髄可染鉄等級付け方法とフェリチン値平均の母集団 95%信頼区間比較 (フェリチン値で機能性貧血と真の鉄欠乏性貧血は鑑別できるか) 表 32.

文献番号	発表年	発表者	地域 / 国名	対象者数 (男 / 女内訳)	年齢分布	貧血の程度 Hb g/dL	フェリチン測定キット名	判定(フェリチン値で機能性貧血と鉄欠乏性貧血は鑑別できるか)	信頼区間比較グラフ番号	信頼区間比較表番号
1	1978	Luxton ら	Hamilton / カ	248 (男 / 女内訳)		貧血に限らな	radioimmunoassay using ferritin	肝疾患、悪性腫瘍、炎症状態で	I (散布図)	1 (診断名)

			ナダ	不記載)		い集団	labelled with I <sup>125</sup> and rabbit anitferritin antibody	は、鉄欠乏を除外するフェリチン値は12ではない。(高くなる)		
2	2009	KS Phiri ら	マラウイ南部 / マラウイ共和国	381 (178/203)	1.7 ± 1.1	5 未満	electrochemiluminescence immunoassay (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics, Switzerland)	可能 (ただし、混合性とは不可)	II	2
3	2013	Rajeshwari S Bableshwar ら	ベルガウム / インド	80 (48/32)	41.6 (最低16、最高86)	7以下43人、7~10は37人	micro particle enzyme immunoassay (Abbott AxSYM R system)	可能 (ただし混合性とは不可)	III	3
4	2014	Ankita Tripathi	ガンジー医科大学 / インド	40 (男女区分不記載)	成人とのみ記載	中程度~重度貧血	micro particle enzyme immunoassay (Abbott AxSYM system)	検討無し	揭示無し	4 (信頼区間比較ではない)
5	2014	Krupal M Pujara ら	グラジャート州 / インド	73 (男女内訳不記載)	30%が21-30、27.1%が31-40、21.4%が11-20.	中程度から重度の貧血	micro particle enzyme immunoassay (Abbott AxSYM system)	検討無し	揭示なし	5 (信頼区間比較ではない)
6	2019	Niharika Shah ら	ダーラン/ネパール	43 (23/20)	42.3 ± 23.8 (8歳~85歳)	5.9 ± 2.1、31人は7以下、12人は7~10.	不明 (不記載)	不可能 (ただし混合性とは鑑別できる)	VI	6 (信頼区間比較ではない) 骨髄鉄状態カテゴリー結果
7	1980	花田 尚 ら <sup>16</sup>	筑波大 / 日本	12 (1/11)	中央値 37歳 (17~57)	中央値 9.0 (5.3~11.2)	Gamma Dab ferritin kit	検討なし	VII (散布図)	7 (骨髄状態カテゴリー散布図)

### 11-1. グラフ I ・1978 A W Luxton ら。

CMA JOURNAL/APRIL 22, 1978/VOL. 118 945

Table I—Clinical and hematologic diagnoses in 248 hospital patients

Diagnosis	No. of patients
<b>Clinical</b>	
Thrombocytopenia	50
Liver disease	42
Hypochromic anemia	39
Renal disease	26
Myeloma	20
Macrocytic anemia	19
Collagen disease	19
Pyrexia of unknown origin	11
Myeloproliferative disorder	9
Acute leukemia	7
Lymphoproliferative disorder	6
<b>Hematologic (from bone marrow specimen)</b>	
Nondiagnostic	81
Iron depletion or deficiency	69
Secondary anemia	41
Megaloblastic anemia	12
Hypoplastic anemia	10
Myeloma	9
Myeloproliferative disorder	8
Acute leukemia	7
Sideroblastic anemia	6
Chronic lymphocytic leukemia	5

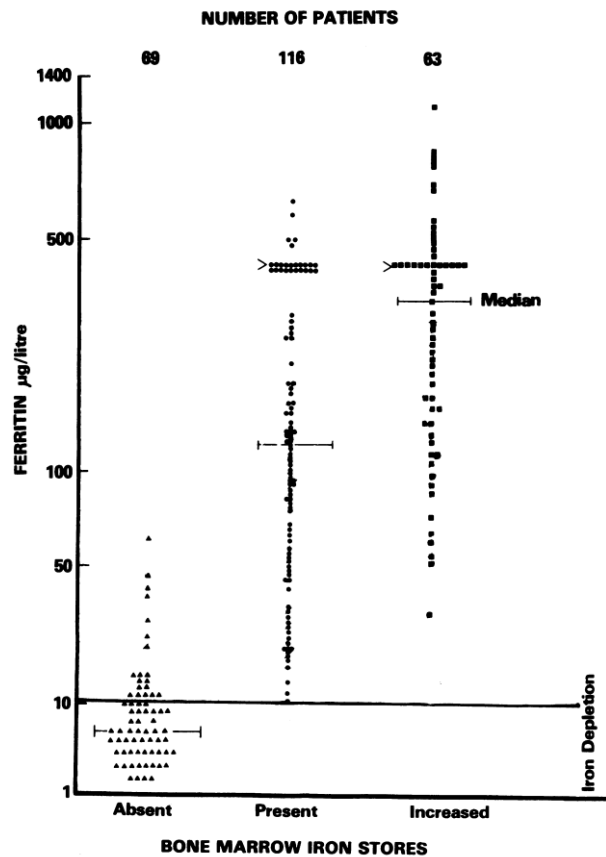


FIG. 1—Relation between status of bone marrow iron stores assessed histologically and serum ferritin concentration in 248 hospital patients.

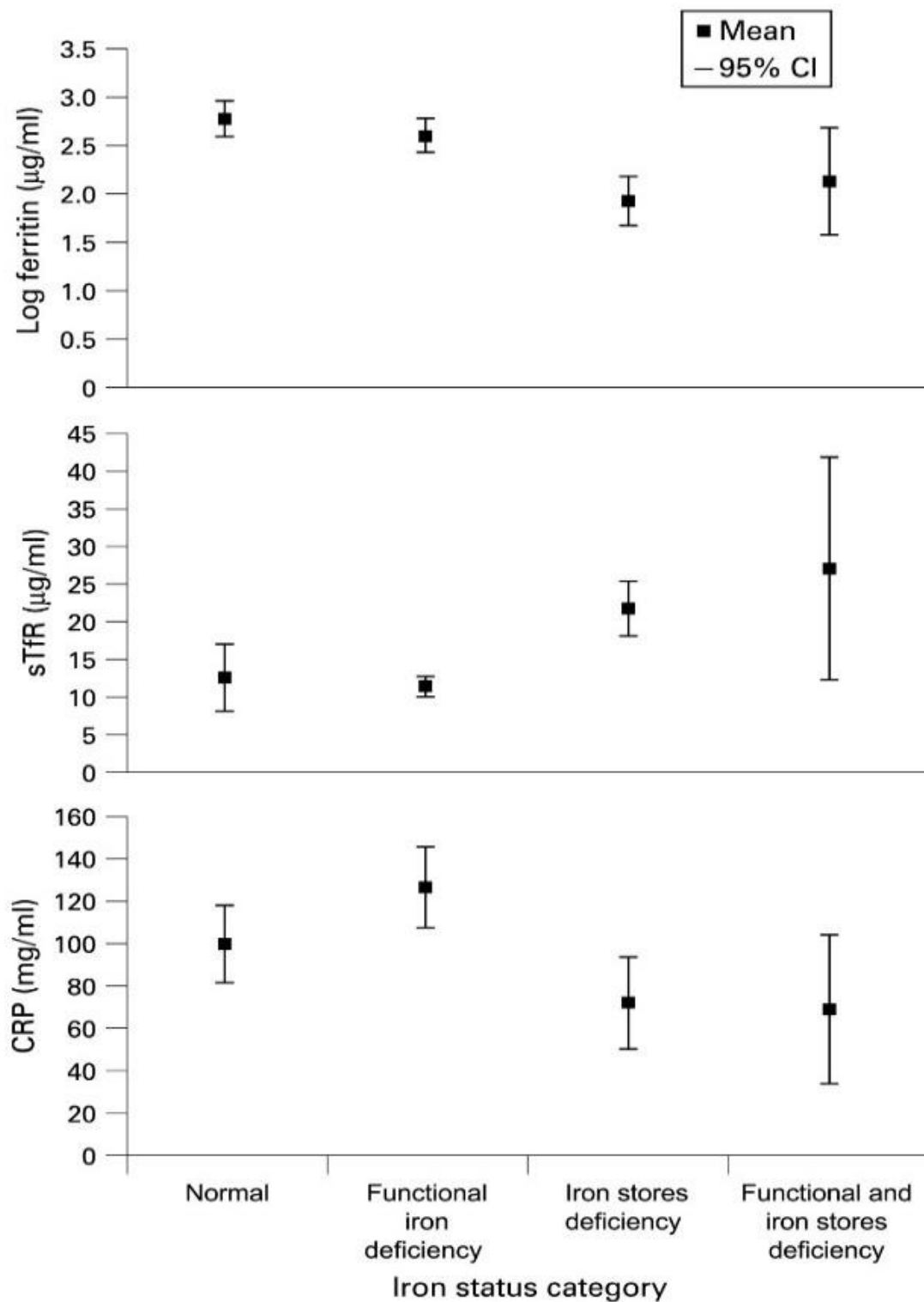
表33. 1978 A W Luxtonら。CMA JOURNAL/APRIL 22, 1978/VOL. 118 945

骨髓鉄状態	人数	血清フェリチン値 平均µg/L	血清フェリチン値 µg/L	
欠乏 (no iron)	69	7	40人は12未満 20人は12~60	20人は12~60
存在(50%未満存在)	116	120		
過剰(50%以上)	63	312		

筆者らは、「肝疾患、悪性腫瘍、炎症状態では、鉄欠乏を除外するフェリチン値は12ではない。」（高くなる）と述べている。

## 2. グラフ II. (KS Phiriら 2009. フェリチン平均値の95%信頼区間比較)

下の図の Log ferritin の単位は正しくは、µg/L です。



このグラフは、鉄欠乏性貧血と機能性貧血とは5%の危険率で区別可能だが、混合性貧血とは不可であることを示しています。

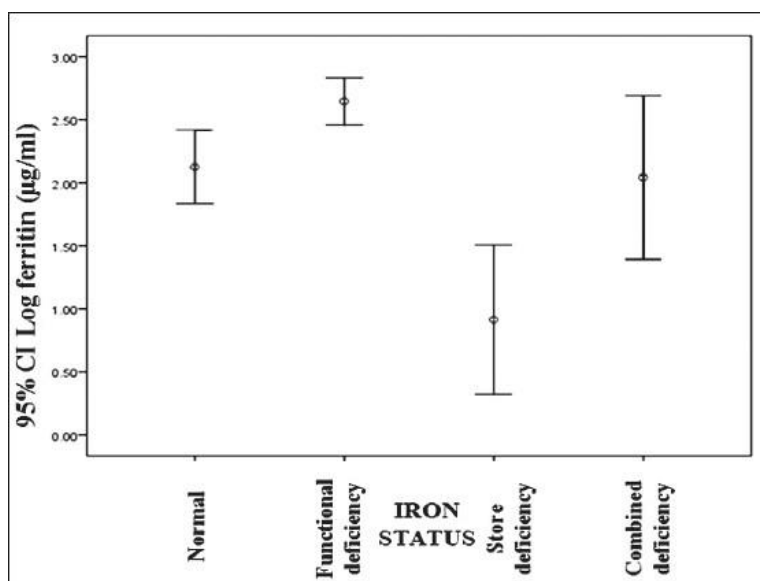
表 34. Mean levels of Log ferritin for iron status categories using Gale's and Intensive grading methods( s -TfR と CRP は削除しました)

Biochemical tests		Gales' grading method		Intensive grading method			
		Normal	Iron deficiency	Normal	Functional iron deficiency	Iron stores deficiency	Functional and iron stores deficiency
Log ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )*	Mean (SD) [n]	2.7 (0.5) [89]	1.8 (0.7) [61]	2.8 (0.5) [34]	2.6 (0.6) [44]	1.9 (0.7) [29]	2.1 (0.8) 9
	95% CI	2.6 to 2.8	1.6 to 2.0	2.6 to 2.96	2.4 to 2.8	1.7 to 1.2	1.6 to 2.7

\* Normal > 30  $\mu\text{g/L}$

Bableswhar RS, Roy M, Bali A, Patil PV, Inumella S. Intensive method of assessment and classification of the bone marrow iron status: A study of 80 patients. Indian J Pathol Microbiol 2013;56:16-19

### 11-3. グラフⅢ. (Rajeshwari S Bableswhar ら 2013 フェリチン平均値の 95%信頼区間比較)



このグラフは、鉄欠乏性貧血は 5%の危険率で機能性貧血と区別可能で、かつ混合型ともほぼ可能であることを示しています。しかし、Functional deficiency と Combined deficiency との間では、一部重なりがあります。

表 35. ( Rajeshwari S Bableswhar ら 2013) Mean levels of Log ferritin for iron status categories using Intensive grading methods

Iron status category	Mean log ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	Standard deviation	95% confidence interval	
			Lower bound	Upper bound
Normal	2.13	0.38	1.84	2.41
Functional iron deficiency	2.65	0.24	2.46	2.83
Iron store deficiency	0.91	0.57	0.32	1.51
Functional and iron store deficiency	2.04	0.78	1.39	2.69

4. **Tripathi, Ankita, et al.** "Correlation study between bone marrow iron and serum iron and serum ferritin in patients of moderate to severe anemia." *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, vol. 3, no. 19, 12 May 2014, pp. 5083-5089

表 36. (2014. Tripathi, Ankita, et al.)

Gale 段階	人数	血清鉄(μg/dL)		血清フェリチン(μg/L)	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差
1 (decreased)	12	19	7.4	21.8	5.8
2,3(normal)	22	53	30.1	48.4	27.2
4(increased)	6	167	52.1	220	115.1

この結果に基づき、Tripathi らは Gale 段階と血清鉄、および血清フェリチン値の相関係数は各々0.76、0.59 となり、相関があると判断している。

5. Pujara KM, Bhalara RV, Dhruva GA. A study of bone marrow iron storage in hematological disorder. *Int J Health Allied Sci* 2014;3:221-4

表 37. Pujara KM,ら 2014. Relationship of serum ferritin with bone marrow iron stores(骨髄貯蔵鉄と血清フェリチン値の関係性)

血清フェリチン値 (μg/L)	人数	骨髄鉄の貯蔵等級(Gale)				
		0	+1	+2	+3	+4
101 以上	0	0	0	0	0	0
45~100	8	0	1	2	3	2
35~45	11	0	2	2	6	1
25~35	19	8	5	5	1	0
15~25	20	13	4	3	0	0
14 未満	12	8	3	1	0	0
合計	70	29	15	13	10	3

この表の結果から、Pujara らは「鉄染色による intensive grading method は半定量に体内貯蔵鉄を見て測定する為シンプルで便利なテクニックです。更に鉄療法が有用であるかどうかを判定するのに役立ちます。」と述べている。

11-6. Niharika Shah,1 Sairil Pokharel,1 Deebya Raj Mishra,2 Purbesh Adhikari 1

*J Nepal Med Assoc* 2019;57(219):297-301

Prevalence of Iron Deficiency Anemia in Biochemically Defined Moderate to Severely Anemic patients in a Tertiary Care Centre  
 1Department of Pathology, B. P. Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Nepal, 2Department of Internal Medicine, B. P. Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Nepa

グラフVI 2019. Niharika Shahら



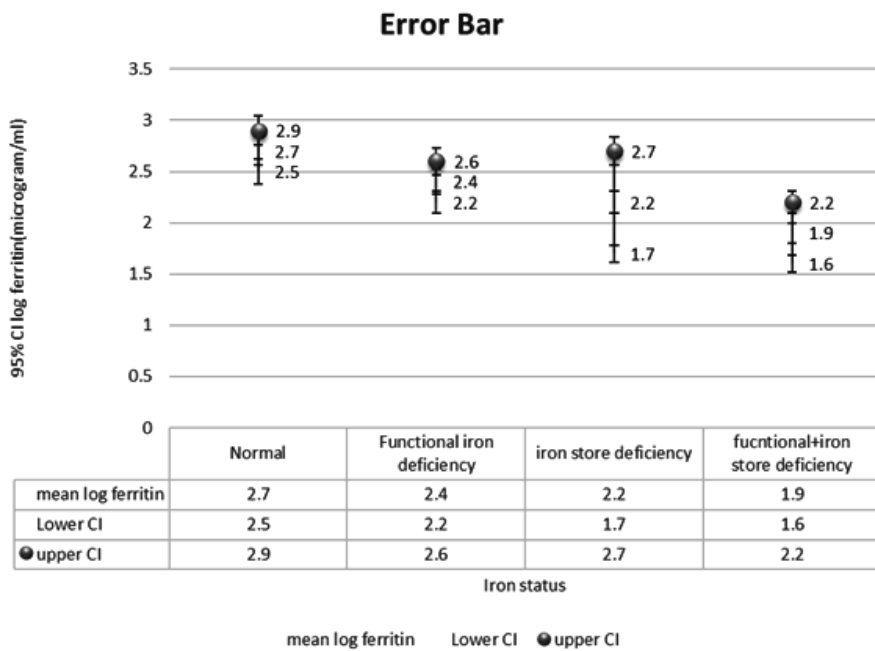


Figure 2. Mean log ferritin for the different iron status categories using the intensive grading method represented in an Error bar graph.

上図は、血清フェリチン値では、機能性鉄欠乏貧血と真の鉄欠乏性貧血が鑑別出来ないことを示しています。しかし、機能性鉄欠乏貧血と混合性貧血は鑑別できることを示しています。

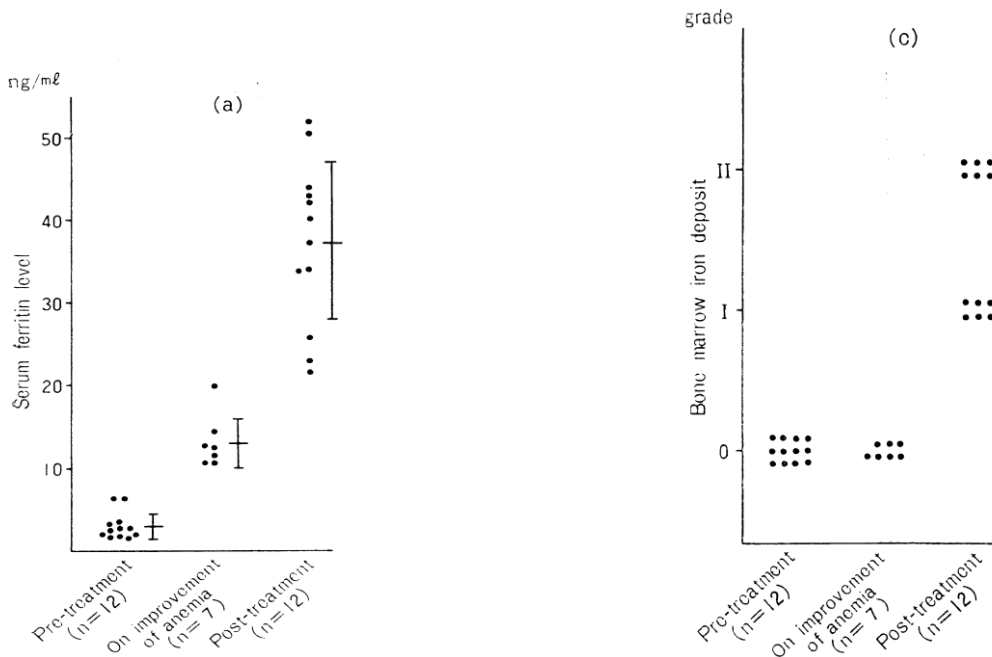
表38. 2019. Niharika Shahら 骨髄鉄状態カテゴリー結果 (43人)

方式	鉄の状態カテゴリー	例数	%
ゲイルの方法	鉄欠乏	16	37.2
	正常	10	23.3
	わずかに増加	6	14
	適度の増加	5	11.6
	著しく増加	6	14
集約的な方法	正常	13	30.2
	機能性鉄欠乏症	14	32.6
	鉄貯蔵欠乏	3	7.0
	混合性鉄欠乏症 (機能性と貯蔵鉄欠乏)	13	30.2

### 11-7. 日本人女性の鉄欠乏性貧血の治療経過中における骨髄可染鉄と血清フェリチン値の関係

α. 1980年「鉄欠乏性貧血の治療経過中における骨髄可染鉄と血清フェリチン値の関係-血清フェリチン値による貯蔵鉄評価の試み」と題した筑波大の花田 尚ら<sup>16</sup>の報告を分析しました。

図21. 治療経過と骨髄可染鉄の関係 (Ⅶ 散布図 原図 : 治療経過中の血清フェリチン値の変化、7 (骨髄状態カテゴリー散布図) 原図 : 治療経過と骨髄可染鉄の関係)



Ⅶ 散布図 原因：治療経過中の血清フェリチン値の変化

7 (骨髄状態カテゴリ散布図) 原因：治療経過と骨髄可染鉄の関係

**対象患者：**筑波大病院受診の鉄欠乏性貧血患者。女性 11 人、男性 1 人、合計 12 人。年齢 17 歳から 57 歳（中央値 37 歳）治療前血色素量 5.3～11.2g/dL(中央値 9.0)女性例では不正出血なく、子宮筋腫その他の婦人科疾患を認めない。鉄剤は徐放性硫酸第一鉄 100mg/day で、女性は血色素量 12 g/dL,男性は 14 以上になれば、1 週間休薬して、骨髄可染鉄、フェリチンなど測定し、また同様鉄剤を約 6 か月投与して、1 週間休薬後また、骨髄可染鉄、フェリチンなど測定した。

**骨髄可染鉄の判定法：**以下の等級に分けて判定。0 度：可染鉄痕以下 1、2、3 度：正常範囲をその程度により分類 4 度：過剰

（この等級基準は、他の文献のどれと同じなのか不明です。木村郁郎らのものでも、Gale らのものにも合致しません。ただ、0 度は、木村郁郎らの分類に使われている、sideroblast の割合が 20%以下に、Gale grading の 0 ないし 1 に相当します。）

**フェリチン測定法：**クリニカルアッセイズ社製<sup>125</sup> I-フェリチンキット（=Gamma Dab ferritin kit のことです）

## 結果

治療経過中の血清フェリチン値の変化は原図 11-1.に、治療経過と骨髄可染鉄の関係は原図 11-2.に示されています。

表にしますと以下のようになります。

表 39. 日本人女性 11 人と男性 1 人の治療経過中の血清フェリチン値の変化

	治療前	貧血回復時	治療完了
骨髄可染鉄	12 人全員 0 度	検査できた 7 人とも 0 度	6 人 1 度、他の 6 人 2 度
血清フェリチン値 ng/mL (平均値±標準偏差)	3.0±1.6	13.1±3.0	37.3±9.5
ルミパルスプレスト・フェリチンに換算	1.37±0.09	10.58±1.37	32.67±7.30

筆者の分析 \*骨髄可染鉄がほぼない時の血清フェリチン値は、Gamma Dab ferritin kit で 3.0±1.6、ルミパルスプレスト・フェリチンに換算では、1.37±0.09ng/mL と極めて低値であった。

\*血色素が鉄剤投与で正常化しても、骨髄可染鉄は回復しておらず、更に6か月の鉄剤投与で骨髄可染鉄が出現した。この事実から、鉄欠乏性貧血の治療は血色素量が正常化しても骨髄貯蔵鉄が充足したとは言えず、さらに鉄剤投与を6か月余り持続する必要がある。

\*その際、1週間の休薬において、血清フェリチン値を測定し、ルミパルスプレスト・フェリチンキットでは40～50まで上昇させる必要性が伺われました。

The end.