

自己血貯血患者に対する遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤投与時の疼痛に関する検討

齋藤 裕司¹⁾ 大隅 大介¹⁾ 河井紀一郎¹⁾ 根本 恵美²⁾ 五十嵐一彦²⁾
春口 優紀³⁾ 田中 恵子³⁾ 新野 正明⁴⁾ 岡本 洋⁵⁾

自己血貯血時に使用する遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤はエポエチンアルファ (EPO α) とエポエチンベータ (EPO β) の2剤が保険適応下であり、通常皮下投与がなされている。その際注射部位の疼痛が検討され、腎性貧血治療の疼痛比較報告は多数あるが自己血貯血の報告は1報告しかない。今回当科で術前自己血貯血を実施した患者に対し、両剤皮下投与時の疼痛差を比較検討した。婦人科手術予定患者50例を対象とし、1患者2剤、1週間隔で2回投与の2群2期クロスオーバー法無作為化非盲検比較試験を行った。主要評価項目はVAS法による投与直後疼痛、副次的評価項目はFS法による投与直後疼痛および疼痛持続時間とした。VAS値比較ではEPO α 39.2 \pm 26.8mm, EPO β 27.3 \pm 26.8mmとEPO β 投与患者で疼痛が有意に少なかった ($p=0.0285$)。また投与順序による持ち越し効果を考慮し線形混合モデルにてVAS値を再検討したところ、EPO α 40.1mm, EPO β 28.0mmとEPO β 投与患者で疼痛が有意に少なかった ($p=0.0308$)。FS値比較では両剤投与患者間で疼痛に有意差はなかったが ($p=0.1513$)、疼痛持続時間はEPO α 3.2 \pm 3.5秒, EPO β 1.3 \pm 1.7秒とEPO β 投与患者の疼痛持続時間が有意に短かった ($p<0.0001$)。rHuEPO製剤皮下投与時の疼痛はEPO β の方が有意に低く、使用の際にはEPO β の使用が望まれる。

キーワード：自己血貯血、遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤、皮下注射、疼痛比較、クロスオーバー試験

緒 言

手術時の輸血には同種血輸血と自己血輸血がある。同種血輸血は簡便な反面一種の臓器移植であることから、同種免疫や移植片対宿主病 (GVHD)、免疫抑制作用など免疫学的副作用を来すことがある。また未知のウイルスによる感染等のリスクも完全には排除できない。一方自己血貯血は患者自身の血液を輸血するため、感染リスクなど同種血輸血に伴うリスクを避けるという利点があるが、自己血の確保量の限界、循環動態への影響や細菌汚染の危険性などの問題点もある。しかし現在では同種血輸血とのリスクとベネフィットの兼ね合いから自己血輸血が徐々に普及してきており、その中でも自己血貯血が可能な患者においては手技が比較的簡便な貯血式自己血輸血が普及している。

遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製

剤は自己血貯血時に使用することで、十分な自己血を貯血できることが認められている。現在 rHuEPO 製剤は、エポエチンアルファ (商品名：エスポー皮下用、以下 EPO α と略) とエポエチンベータ (商品名：エポジン注シリンジ、以下 EPO β と略) の2製剤が適応を取得しており、通常皮下投与がなされている。一方で rHuEPO 製剤の皮下投与において注射部位の疼痛が問題であり、過去に EPO α と EPO β との間で疼痛の差が議論検討されてきたが、疼痛に差があるとする報告^{1)~13)} もあれば、無いとする報告¹⁴⁾¹⁵⁾ もあり明確ではなかった。しかし2009年4月、EPO β の添加物の変更後の健常成人男性を対象にした疼痛比較研究において、添加物変更前の EPO β に比べ変更後の EPO β では有意に疼痛軽減効果が認められたと報告された¹⁶⁾。それ以降保存期腎性貧血治療において EPO α と EPO β の疼痛を比較した

1) 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター婦人科
2) 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床検査科
3) 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター看護部
4) 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
5) 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター循環器内科
〔受付日：2012年7月23日、受理日：2012年10月29日〕

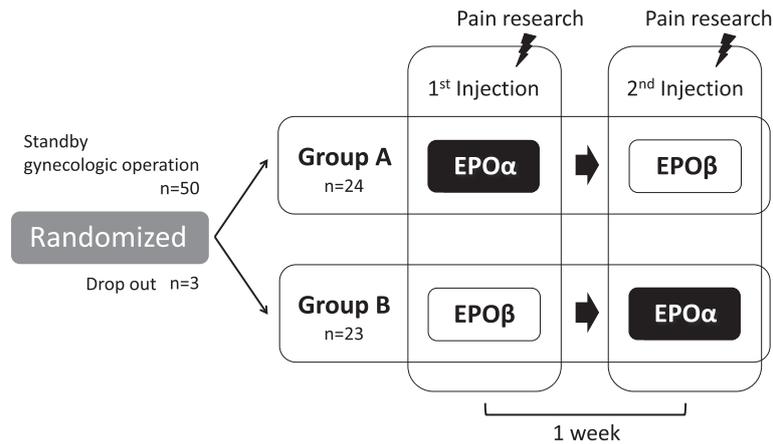


Fig. 1 Crossover Study

A total of 50 patients undergoing preoperative autologous blood donation were randomly assigned to s.c. injection of epoetin alfa or beta (24,000 IU) at intervals of 1 week, and were then crossed over to the alternative treatment.

試験において、EPOβの方が疼痛が軽度との報告がなされている^{17)~20)}。一方自己血貯血において疼痛を比較した報告は1報告しかない²¹⁾。そこで今回自己血輸血推進の観点から、貯血時の患者負担を軽減する事の意義を考慮し、婦人科手術予定患者を対象として自己血貯血時に使用されるrHuEPO製剤皮下投与時の疼痛比較を行ったので報告する。

対 象

2011年5月1日~9月30日までの間に当科で手術を予定した患者のうち、事前に本研究につき担当医が口頭にて説明を行い、参加の同意が得られた自己血貯血を実施する患者50例を対象とした。選択基準は、①800mlの貯血を予定する手術施行患者、②rHuEPO製剤を2回以上投与する患者、③20歳以上75歳未満の患者、④本研究への参加に同意した患者、除外基準は、①ESA (Erythropoiesis Stimulating Agents)製剤に対する過敏症の既往がある患者、②感覚異常・知覚障害など正常な疼痛を認識できない患者、③その他本試験の対象として好ましくない責任医師または分担医師が判断した患者、以上とした。

脱落症例を除いた対象患者47例の原疾患は、子宮筋腫19例、良性卵巣腫瘍15例、子宮体癌5例、卵巣癌および子宮頸部上皮内腫瘍各3例、子宮肉腫および子宮内膜ポリープ各1例であった。平均年齢は49.6±12.1歳、身長156.1±5.3cm、体重55.0±9.1kg、BMI 22.5±3.5であった。またrHuEPO製剤投与前のヘモグロビン平均値は13.1±0.9g/dlであった (Table 1)。

対象患者には文面および口頭にて本試験の目的、方法、予想される利益・不利益、健康被害が発生した場合の対処法、試験への参加の自由および途中で中止

の自由、個人情報の厳重管理、以上を説明した上で署名により同意を得た。なお今回の研究は、当院の倫理委員会の承認を得たのちに実施された。

方 法

1. 研究デザイン

1人の患者に対し2製剤を投与する、2群2期のクロスオーバー法による無作為化非盲検比較研究を行った (Fig. 1)。A群はEPOα先行投与群、B群はEPOβ先行投与群とし、乱数表により対象患者を無作為に割付けた。

A群およびB群間の患者背景、すなわち年齢、身長、体重、BMI、およびrHuEPO製剤投与前ヘモグロビン値に有意差はなかった (Table 1)。

2. 調査薬剤および投与方法

調査薬剤はエスポー 24,000IU (1シリンジ中にEPOαとして24,000IUを含有する製剤) と、エポジン 24,000IU (1シリンジ中にEPOβとして24,000IUを含有する製剤) の2製剤で、ヘモグロビン濃度が13g/dl未満の患者には初回採血1週間前から、ヘモグロビン濃度が13~14g/dlの患者には初回採血後より、1回24,000IUを最終採血まで1週間隔で皮下投与する。初回採血は予定貯血量が800mlの場合は手術2週間前を目安とした。

投与方法は、A群では1回目EPOα、2回目EPOβ、B群では1回目EPOβ、2回目EPOαの順で皮下投与した。なお1回目および2回目の投与は同側に行った。投与間隔は対象患者の治療計画通り1週間とした。注射針は25Gを用い、約5秒かけて肘関節伸側部に皮下投与した。冷痛回避のため注射製剤は冷蔵設備から取り出し事前に常温とし、皮下投与は同一看護師が行っ

Table 1 Characteristics of the study participants

	Participants (n = 47)	Group A (n = 24)	Group B (n = 23)	
Age, y	49.6 ± 12.1	52.9 ± 12.9	46.2 ± 10.3	n.s
Height, cm	156.1 ± 5.3	154.7 ± 5.8	157.6 ± 4.3	n.s
Weight, kg	55.0 ± 9.1	52.9 ± 8.4	57.2 ± 9.3	n.s
Body mass index, kg/m ²	22.5 ± 3.5	22.1 ± 3.3	22.9 ± 3.6	n.s
Hemoglobin (pre-rHuEPO injection), g/dl	13.1 ± 0.9	13.2 ± 1.0	13.0 ± 0.9	n.s
Uterine fibroids, n (%)	19 (40.4)	8	11	
Benign ovarian tumor, n (%)	15 (31.9)	9	6	
Uterine cancer, n (%)	5 (10.6)	2	3	
Ovarian cancer, n (%)	3 (6.4)	2	1	
Cervical intraepithelial neoplasia, n (%)	3 (6.4)	1	2	
Uterine sarcoma, n (%)	1 (2.1)	1	0	
Endometrial polyp, n (%)	1 (2.1)	1	0	

Data are presented as mean value ± SD, or n (%) of participants

There were no significant differences in age, height, weight, body mass index, and pre-injection hemoglobin data of epoetin in the two participant groups.

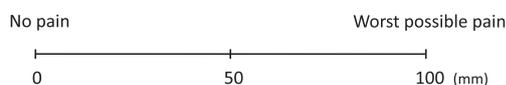


Fig. 2 Visual Analog Scale (VAS)

Local pain was evaluated using a Visual Analog Scale immediately after s.c. injection.

た。注射部位およびその近辺に対し、疼痛に影響を与え则认为る薬剤（貼付剤や軟膏等）の投与は原則行わなかった。ただし治療上必要と認められる場合には薬剤投与を行い、研究からの脱落症例として扱った。

注射直後に感じた注射部位の疼痛の程度や持続時間はその場で主観的に自己評価し、あらかじめ用意した調査用紙に患者自身が記載した。

3. 評価項目

1) 主要評価項目

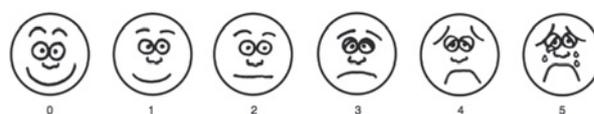
主要評価項目は、Visual Analog Scale (VAS)法 (Fig. 2) を用いた薬剤投与直後の疼痛とし、100mm スケールに疼痛の程度を患者自身がチェックし、その長さを測定した。

2) 副次的評価項目

副次的評価項目は、① Wong-Baker Face Pain Rating Scale (FS) 法 (Fig. 3) を用いた薬剤投与直後の疼痛の程度、②注射直後から疼痛が治まるまでの疼痛を感じている持続時間、以上2項目とし、FS法の結果は該当する数値に○を記載、疼痛持続時間は秒数を用紙に直接記載とした。

4. 統計学的解析

VAS評価に関する解析は、Wilcoxonの符号付順位和検定および線形混合モデルによる分析を行った。FS評価および疼痛持続時間に関する解析は、Wilcoxonの符号付順位和検定にて行った。



0 = Very happy, no hurt
 1 = Hurts just a little bit
 2 = Hurts a little more
 3 = Hurts even more
 4 = Hurts a whole lot
 5 = Hurts as much as you can imagine
 (Don't have to be crying to feel this much pain)

Fig. 3 Wong-Baker Face Pain Rating Scale (FS)

Local pain was evaluated using a Wong-Baker Face Pain Rating Scale immediately after s.c. injection.

統計量は平均値 ± 標準偏差 (SD) または平均値 [95% 信頼区間] で表し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 主要評価項目

A群24例、B群23例、全投与回数94回のVAS値を、EPO α 投与患者とEPO β 投与患者で比較を行った。EPO α 製剤のVAS値は注射直後 39.2 ± 26.8 mm、EPO β 製剤のVAS値は注射直後 27.3 ± 26.8 mmであり、 $p = 0.0285$ とEPO β 投与患者で有意に疼痛が軽度であった (Fig. 4)。

以上の検定結果が投与順序によって偏りがないか否かを確認するため、投与順序によるバイアスの有無の検証を行った。その結果投与1回目のVAS値は 27.8 ± 26.3 mm、投与2回目のVAS値は 38.7 ± 27.5 mmであり、 $p = 0.0467$ と投与2回目の際に有意に疼痛が増強していた (Fig. 5)。次に投与順序および薬剤別でのVAS値を、A群、B群それぞれの群における製剤別に検証を行っ

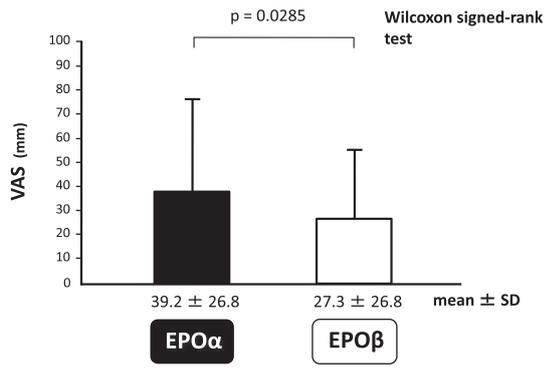


Fig. 4 VAS score

VAS score of epoetin alfa and beta were 39.2 ± 26.8 mm and 27.3 ± 26.8 mm, respectively ($p = 0.0285$).

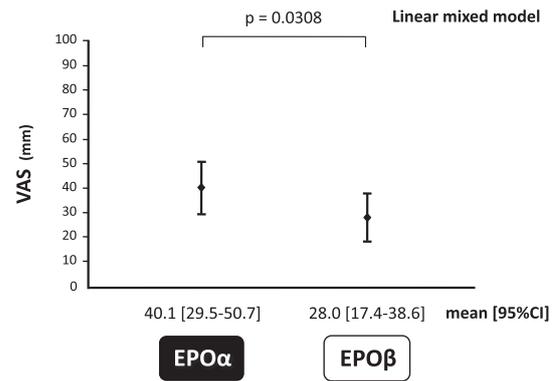


Fig. 7 VAS score by Linear Mixed Model

VAS score by the Linear Mixed Model of epoetin alfa and beta were $40.1 [29.5-50.7]$ mm and $28.0 [17.4-38.6]$ mm, respectively ($p = 0.0308$).

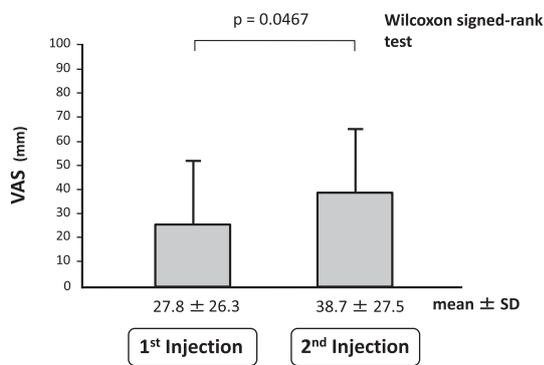


Fig. 5 VAS score by injection order

VAS score of the 1st and 2nd injection were 27.8 ± 26.3 mm and 38.7 ± 27.5 mm, respectively ($p = 0.0467$).

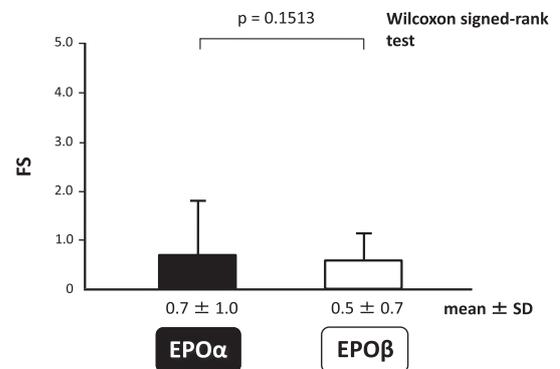


Fig. 8 FS score

There was no significant difference in the degree of pain between treatments with epoetin alfa and beta.

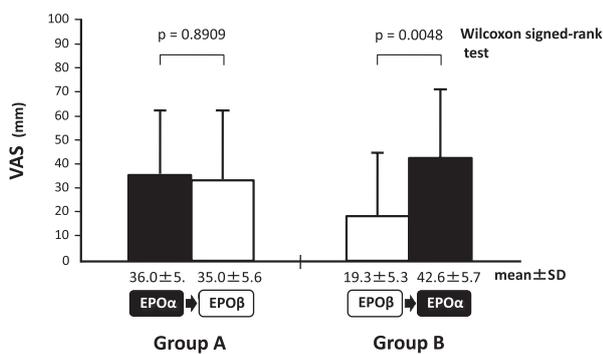


Fig. 6 VAS score by injection order and both epoetin in every group

Group A: VAS scores of epoetin alfa (1st injection) and beta (2nd injection) were 36.0 ± 5.1 mm and 35.0 ± 5.6 mm, respectively ($p = 0.8909$).

Group B: VAS scores of epoetin beta (1st injection) and alfa (2nd injection) were 19.3 ± 5.3 mm and 42.6 ± 5.7 mm, respectively ($p = 0.0048$).

た. その結果それぞれのVAS値は、A群先行投与EPO α が 36.0 ± 5.1 mm、A群2回目投与EPO β が 35.0 ± 5.6 mmと、A群では両者の間に $p = 0.8909$ と有意差を認め

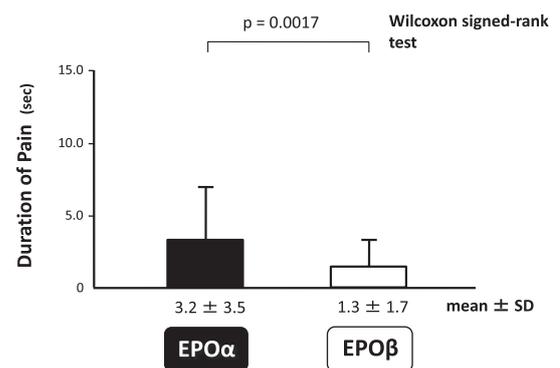


Fig. 9 Duration of pain

Duration of pain was shorter in treatment with epoetin beta (1.3 ± 1.7 sec) than with epoetin alfa (3.2 ± 3.5 sec) ($p = 0.0017$).

なかった。一方B群先行投与EPO β が 19.3 ± 5.3 mm、B群2回目投与EPO α が 42.6 ± 5.7 mmと、B群では両者の間に $p = 0.0048$ と有意差を認めた (Fig. 6)。

このため投与順序による持ち越し効果を考慮し、群・

Table 2 Description of Epoetin alfa and Epoetin beta

	Epoetin alfa (Espo)	Epoetin beta (Epopin)
Active ingredient	Recombinant epoetin alfa 24,000 IU	Recombinant epoetin beta 24,000 IU
Volume (per vial)	0.5 ml	0.5 ml
Inactive ingredients	polysorbate 80 0.03 mg L-arginine hydrochloride 4.5 mg disodium hydrogen phosphate 0.13 mg isotonic adjustment agent pH regulator	L-histidine hydrochloride 0.675 mg polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol 0.25 mg isotonic adjustment agent pH regulator
pH	5.5 to 6.5	6.8 to 7.2
Osmotic Pressure ratio	Approximately 1 (relative to normal saline)	Approximately 1 (relative to normal saline)

時期・薬剤を固定効果、患者を変量効果とする線形混合モデルを用いて、投与1回目と投与2回目の疼痛の差を調節した上でVAS値を再検討した。その結果線形混合モデルにより推定されたVAS値は、EPO α 製剤40.1 [29.5~50.7] mm, EPO β 製剤28.0 [17.4~38.6] mmであり、 $p=0.0308$ とEPO β 投与患者で有意に疼痛が軽度であった (Fig. 7)。

2. 副次的評価項目

A群24例, B群23例, 全投与回数94回のFS値を、EPO α 投与患者とEPO β 投与患者で比較を行った。EPO α 製剤のFS値は注射直後 0.7 ± 1.0 , EPO β 製剤のFS値は注射直後 0.5 ± 0.7 であり、 $p=0.1513$ とEPO α とEPO β 投与患者の間で疼痛に有意差はなかった (Fig. 8)。

また両剤注射後の疼痛持続時間の比較では、EPO α 投与患者 3.2 ± 3.5 秒, EPO β 投与患者 1.3 ± 1.7 秒であり、 $p=0.0017$ とEPO β 投与患者の疼痛持続時間が有意に短かった (Fig. 9)。

なお本試験期間中、有害事象や臨床検査値異常は認められなかった。

考 察

rHuEPO製剤の皮下投与時の疼痛報告は1990年代にまず海外において、緩衝剤にクエン酸を使用するEPO α 製剤の方がEPO β に比べ有意に痛みが強いとの報告がなされ^{1)~3)}、その後の国内の報告でも同様の結果を裏付ける報告がなされた^{4)~8)}。

2001年には両製剤とも添加物の一部が変更され、EPO α はクエン酸の添加を止めリン酸化合物に変更し、添加物にはポリソルベート80, 塩酸アルギニン, 結晶リン酸二水素ナトリウム, 等張化剤, pH調整剤が使用された。一方EPO β の添加剤はポリソルベート80, L-塩酸ヒスチジン, 等張化剤, pH調整剤2剤となった。この時点での疼痛比較ではEPO α の方が疼痛が軽度^{9)~13)}あるいは同等¹⁴⁾¹⁵⁾との報告であった。両製剤のpHは5.5~6.5,

浸透圧比も約1.0と両製剤に明確な違いはみられなかったが、EPO α の緩衝剤がクエン酸からリン酸へ変更されたこと¹⁴⁾やEPO α に含まれるアルギニンの除痛効果¹²⁾が、皮下投与の際の疼痛の差になっている可能性が示唆されている。

2009年には新たにEPO β の添加剤がポリソルベート80からポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコールに変更され、そのためpHが6.8~7.2と中性領域に近づいた (Table 2)。それ以降の疼痛比較では、添加物変更後のEPO β の疼痛が有意に軽いと報告している^{17)~20)}。一般に薬液のpHの変動や中性化が投与時の疼痛に影響を及ぼすことはすでに報告されており²²⁾²³⁾、EPO β 投与時の疼痛軽減の理由は添加物原性の疼痛変化も否定できないものの、添加物変更によりpHが中性付近に変わったことが大きく関与しているものと推測されている。今回の我々の研究結果では、主要評価項目であるVAS値において、EPO β 投与患者で有意に疼痛が軽度であった。また副次的評価項目の中の皮下投与後疼痛持続時間において、EPO β 投与患者の疼痛持続時間が有意に短かった。これらの結果はともに添加物変更後のEPO β の皮下投与時疼痛の優位性を裏付ける結果となった。

本研究は自己血貯血時のrHuEPO製剤皮下投与時の疼痛比較であるが、過去の報告は1報告²¹⁾を除きすべて保存期腎性貧血患者および腹膜透析患者の腎性貧血治療の際の疼痛比較報告であった。その場合のrHuEPO製剤の投与は長期に渡るため、しばしば皮下投与における局所の疼痛が問題となる。保存期腎性貧血患者および腹膜透析患者を対象として、rHuEPO製剤皮下投与時の疼痛比較が長年に渡り行われてきた背景には、こうした治療コンプライアンス上の問題があったと考えられる。これら過去の報告はすべて上腕部および上腕外側部への皮下投与が実施されているが、その疼痛対策の1つとして上腕外側部よりも肘関節伸側部への

投与の方が有効であるとの報告があり²⁴⁾²⁵⁾, 本研究では rHuEPO 製剤の皮下投与を肘関節伸側部に行った. 保存期腎性貧血患者および腹膜透析患者に対する rHuEPO 製剤は, ほぼ継続的に 2~4 週間おきに皮下投与されるが, 今回は自己血貯血時の 2 回のみでの皮下投与の疼痛比較であり, さらに可能な限り疼痛を軽減することを考慮して肘関節伸側部への投与を行ったことから, 当初 EPO α と EPO β 間の疼痛差はわずかなものであると考えていた. しかし実際は EPO β が肘関節伸側部への投与でも疼痛軽減効果が有意で, 自己血貯血時のような比較的短期間での使用のみならず, 長期の rHuEPO 製剤の皮下投与対象患者に対しても EPO β 投与は有益と考えられる.

今回我々は自己血貯血患者を対象に, EPO α と EPO β の皮下注射時の疼痛比較を脱落症例 3 名を除いた 47 名を対象患者とし, 1 週間隔 2 回投与のクロスオーバー法を用いて行った. 得られた主要評価項目 VAS 値の結果が投与順序によって偏りがなく確認したところ, 投与 2 回目の際に疼痛が増強しており, rHuEPO 製剤の疼痛の差は投与順序による時間効果に依存している可能性が示唆された. さらに A 群では先行投与 EPO α と 2 回目投与 EPO β の疼痛の差はほぼ同じであったが, B 群では先行投与 EPO β よりも 2 回目投与 EPO α が有意差をもって疼痛の増強を認めた. 通常痛みを一度経験すると次回同じ刺激を与えた場合に痛みをより強く感じるようになったり^{26)~28)}, 事前に痛みを感じると仮想刺激でも強い痛みを感じることはすでに指摘されており²⁹⁾, 過去の経験や先入観により疼痛が増強するいわゆる持ち越し効果が働いている可能性が示唆された. A 群で両製剤の疼痛に有意差がなかったのは, EPO α 投与時の痛みの記憶が本来疼痛が軽度であるはずの EPO β 投与時の疼痛を過大評価させた可能性があり, 一方 B 群で両製剤の疼痛に有意差が出たのは, 疼痛が軽度な EPO β 投与時の痛みの記憶よりも EPO α 投与時の疼痛が予測を上回っていたため, EPO α 投与時の疼痛を過大評価させた可能性がある. 臨床試験の統計学的分析を行う際にクロスオーバー試験はしばしば用いられる手法であり, その際薬剤の持ち越し効果を回避するために, wash out 期間を薬剤効果が完全に消失するように十分長くすべきとされている³⁰⁾. 今回は薬剤効果そのものではなく投与の際の疼痛の評価であり, その疼痛効果が完全消失する期間設定は難しく, 本研究の限界として 1 週間の wash out 期間で疼痛の持ち越し効果を排除できない可能性は否定できない. しかし今回, 投与順序による持ち越し効果を考慮し, 群・時期・薬剤を固定効果因子, 患者を変量効果因子とした線形混合モデルでそれらの差を調節した上で再検討したところ, やはり EPO β 投与患者で疼痛が有意に少なかった.

現在までのところ, 術前自己血貯血時の rHuEPO 製剤の皮下注射時疼痛についての報告は 1 報告のみであるが²¹⁾, 単盲検法による報告である. 術前自己血貯血時におけるクロスオーバー法による無作為化非盲検比較研究は国内外では初めての研究であり, さらに投与順序による持ち越し効果を考慮し統計学的解析を行った上での EPO β 優位の結果であり, 自己血貯血の際には痛みの少ない EPO β の使用が望まれる.

文 献

- 1) Frenken LA, van Lier HJ, Gerlag PG, et al: Assessment of pain after subcutaneous injection of erythropoietin in patients receiving haemodialysis. *BMJ*, 303: 288, 1991.
- 2) Granolleras C, Leskopf W, Shaldon S, et al: Experience of pain after subcutaneous administration of different preparations of recombinant human erythropoietin: a randomized, double-blind crossover study. *Clin Nephrol*, 36: 294—298, 1991.
- 3) Veys N, Vanholder R, Lameire N: Pain at the injection site of subcutaneously administered erythropoietin in maintenance hemodialysis patients: a comparison of two brands of erythropoietin. *Am J Nephrol*, 12: 68—72, 1992.
- 4) 横田美紀子, 二階堂暁子, 星 睦子, 他: エリスロポエチン製剤皮下注射時における痛みの調査. *透析ケア*, 4 (4): 74—77, 1998.
- 5) 久野 勉, 青木京子, 倉賀野隆裕, 他: CAPD 患者におけるエリスロポエチン製剤の皮下投与による痛みに関する検討. *臨床透析*, 14 (2): 103—106, 1998.
- 6) 石山 剛, 寺邑朋子, 小柳明久, 他: CAPD 患者におけるエリスロポエチン製剤の皮下注射による痛みの検討. *腎と透析*, 45 (5): 689—692, 1998.
- 7) 田中 寛, 吉本 充, 大町哲史, 他: エリスロポエチン皮下注射時における疼痛の臨床研究. *腎と透析*, 47(3): 411—415, 1999.
- 8) 石山 剛, 菊地 博, 大森健太郎, 他: CAPD 患者におけるエリスロポエチン製剤の皮下注射による痛みの検討—エポエチン α とエポエチン β の比較—. *臨床透析*, 16 (9): 121—124, 2000.
- 9) 荻原雅彦, 柳田知彦, 鈴木一裕, 他: 腹膜透析患者に対する皮下注射用エリスロポエチン製剤投与時の疼痛調査. *透析ケア*, 8 (9): 75—78, 2002.
- 10) 吉田祐一, 樋口 敏: CAPD 患者におけるエリスロポエチン製剤の皮下注射による痛みの検討. *腹膜透析*, 55: 437—438, 2003.
- 11) 高橋里子, 大前和子, 瀧 正史, 他: CAPD 患者におけるエポエチン製剤の皮下注射による痛みの比較検討. *看護学雑誌*, 68 (1): 95—97, 2004.

- 12) 栗原昌子, 西海泰世, 高橋美和, 他: 保存期慢性腎不全患者に対するエリスロポエチン製剤皮下投与後の疼痛. 看護学雑誌, 69 (6): 613—615, 2005.
- 13) 田村チエ子, 石田陽子, 内藤正樹, 他: エリスロポエチン製剤の皮下注入による痛みの比較・検討. 腎と透析, 59 (6): 1051—1054, 2005.
- 14) 山下明美, 穴水その美, 大場キミ子, 他: エリスロポエチン製剤間の皮下投与時疼痛の検討. Pharma Medica, 21 (12): 117—119, 2003.
- 15) 高倉果林, 小野田教高, 大藺英一, 他: 保存期腎不全患者におけるシリンジ型エリスロポエチン製剤皮下投与時の疼痛比較. 新薬と臨床, 54 (1): 76—81, 2005.
- 16) 蓮沼智子, 姚 皇治, 松村有子, 他: EPOCH 注の健康成人を対象とした臨床薬理試験—痛みの程度に関する二重盲検比較試験—. 腎と透析, 66 (4): 747—754, 2009.
- 17) 岡田一義, 松本紘一, 阿部雅紀, 他: エリスロポエチン製剤皮下注射の疼痛比較. Physicians' Therapy Manual, 4 (1-2): 2009.
- 18) 吉田祐一, 星野 豊: エリスロポエチン製剤の皮下注射による痛みの検討—組成変更後のエポエチンベータとエポエチンアルファとの比較—. 腎と透析, 67 (4): 549—552, 2009.
- 19) 井上 徹, 長門谷克之, 鶴田良子, 他: エリスロポエチン製剤皮下投与時の疼痛比較—エポエチンアルファ・エポエチンベータの比較—. 臨床透析, 26 (4): 497—500, 2010.
- 20) 牧野武志, 安藤 航, 長場 泰, 他: エポエチン α とエポエチン β の皮下投与時の痛みの比較調査. 透析会誌, 43 (9): 795—800, 2010.
- 21) 長谷川正裕, 松井佑梨世, 須藤啓広: 人工関節置換術前のエリスロポエチン製剤皮下注射時における痛みの検討. Therapeutic Research, 33 (3): 437—440, 2012.
- 22) 長谷川俊二, 金井尚之, 三宅健治, 他: アミノ酸加総合電解質液の血管痛に及ぼす pH の影響とその対策—アミカリックの pH 変更製剤による検討. 基礎と臨床, 29: 3271—3276, 1995.
- 23) Fransson J, Espander-Jansson A: Local tolerance of subcutaneous injection. J Pharm Pharmacol, 48: 1012—1015, 1996.
- 24) 廣瀬 悟, 松田昭彦, 御手洗哲也, 他: CAPD 患者における rHuEPO 製剤の肘関節伸側部皮下注射に関する検討. 臨床透析, 14: 1385—1390, 1998.
- 25) 小林清美, 遠藤利江子, 松本栄子: 遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤皮下注射時における疼痛の検討. 透析会誌, 32: 616, 1999.
- 26) Sullivan MJL, Rodgers WM, Kirsch I: Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. Pain, 91: 147—154, 2001.
- 27) Bingel U, Schoell E, Herken W, et al: Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. Pain, 131: 21—30, 2007.
- 28) Riedl V, Valet M, Woller A, et al: Repeated pain induces adaptations of intrinsic brain activity to reflect past and predict future pain. Neuroimage, 57: 206—213, 2011.
- 29) Ushida T, Ikemoto T, Tanaka S, et al: Virtual needle pain stimuli activates cortical representation of emotions in normal volunteers. Neurosci letters, 439: 7—12, 2008.
- 30) 厚生省医薬安全局: 臨床試験のための統計的原則. 1998.

COMPARISON STUDY OF PAIN AFTER SUBCUTANEOUS INJECTION OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN IN AUTOLOGOUS BLOOD DONATION

*Yuji Saitoh*¹⁾, *Daisuke Osumi*¹⁾, *Kiichirou Kawai*¹⁾, *Megumi Nemoto*²⁾, *Kazuhiko Igarashi*²⁾, *Yuki Haruguchi*³⁾, *Keiko Tanaka*³⁾, *Masaaki Niino*⁴⁾ and *Hiroshi Okamoto*⁵⁾

¹⁾Department of Gynecology, National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center

²⁾Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center

³⁾Nursing Department, National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center

⁴⁾Department of Clinical Reserch, National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center

⁵⁾Department of Cardiovascular Medicine, National Hospital Organization, Hokkaido Medical Center

Abstract:

Subcutaneous administration (s.c.) of erythropoietin is more effective for preoperative autologous blood collection than intravenously administration of erythropoietin. However, pain at the injection site is a clinical problem. This study sought to evaluate two different on-patent recombinant human erythropoietins in autologous blood donation for gynecological surgery.

A total of 50 patients undergoing preoperative autologous blood donation were randomly assigned to s.c. injections of epoetin alfa or beta (24,000 IU) at intervals of 1 week, and were then crossed over to the alternative treatment.

Local pain was evaluated primarily using a Visual Analog Scale (VAS), and secondarily using the Wong-Baker Face Pain Rating Scale (FS) and duration of pain immediately after s.c. injection. VAS score of epoetin alfa and beta were 39.2 ± 26.8 mm and 27.3 ± 26.8 mm, respectively ($p = 0.0285$). VAS scores by the Linear Mixed Model of epoetin alfa and beta were $40.1 [29.5-50.7]$ mm and $28.0 [17.4-38.6]$ mm, respectively ($p = 0.0308$). As for FS, there was no significant difference in the degree of pain between treatments with epoetin alfa and beta ($p = 0.1513$). However, the duration of pain was shorter in a treatment with epoetin beta (1.3 ± 1.7 sec) than epoetin alfa (3.2 ± 3.5 sec) (Wilcoxon Test; $p < 0.0001$).

In conclusion, s.c. injection of epoetin beta is significantly less painful and may provide a lower burden compared with epoetin alfa in patients undergoing preoperative autologous blood donation.

Keywords:

autologous blood donation, recombinant human erythropoietin (rHuEPO), subcutaneous injection, comparison study of pain, crossover study