

## 多変量解析による貯血式自己血採血におけるエリスロポエチン製剤投与時の痛みの因子同定

丸橋 隆行<sup>1)</sup> 横手 恵子<sup>2)</sup> 青山 千夏<sup>2)</sup> 堀越 晃輔<sup>1)</sup> 菅井 貴裕<sup>1)</sup>  
 西本奈津美<sup>1)</sup> 須佐 梢<sup>1)</sup> 関上 智美<sup>1)3)</sup> 橋本 陽子<sup>1)3)</sup> 滝沢 牧子<sup>1)3)</sup>  
 横濱 章彦<sup>1)</sup>

自己血貯血時には800ml以上の場合に限りエリスロポエチン製剤 (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) の使用が認められている。最近になりエポエチン $\alpha$  (EPO $\alpha$ ) に加えエポエチン $\beta$  (EPO $\beta$ ) も上市され2種類の皮下注射用ESA製剤が使用可能となったが、2剤間の投与時の痛みには差があることが以前より国内外から報告されている。今回、我々は自己血貯血患者にESAを投与したときの痛みの関与する因子を解析した。ESA投与時にVisual Analogue Scale (VAS) とFace Scale (FS) を患者が記載した。EPO $\alpha$ 群100名、EPO $\beta$ 群103名、のべ投与回数405回を解析の対象とした。1回目投与時の解析ではEPO $\alpha$ 群は有意にVASが高く( $p=0.0085$ )、投与全体405回の解析でも同様であった( $p<0.0001$ )。VASを用いて多変量解析を行うとEPO $\alpha$ と女性が有意に痛みに関与していた。さらにESA製剤と性別で4群に分け解析すると、女性にEPO $\alpha$ を投与したときのみ有意にVASが高かった。以上より女性にEPO $\alpha$ を投与する場合には配慮が必要であるが、その痛みの差はいずれの製剤を使っても少なくとも貯血計画に影響を与えるほどのものではないと思われた。

キーワード：エポエチン $\alpha$ 、エポエチン $\beta$ 、エリスロポエチン製剤、赤血球造血因子製剤、Visual Analogue Scale、Face Scale、女性

### はじめに

エリスロポエチン製剤 (赤血球造血刺激因子製剤：erythropoiesis-stimulating agent, ESA) は1990年に透析施行中の腎性貧血患者に対し保険適応となって以来、多くの慢性腎臓病の患者に使用され貧血改善の効果を示している。その後の検討で、ESAが自己血貯血に伴う貧血への改善効果が明らかとなり<sup>1)2)</sup>、1993年には貯血量が800ml以上で1週間以上の貯血期間を予定している患者への自己血貯血について保険適応となった。輸血療法の実施に関する指針では、待機的手術患者の輸血について同種血回避の目的で自己血輸血を積極的に推進していること、またESA投与により目標量の貯血が比較的しやすくなったことから、多くの診療科で日常的に投与されるようになった。

慢性腎臓病の患者の治療には、ともに静脈注射用と皮下注射用のエポエチン $\alpha$  (エスポー<sup>®</sup>、EPO $\alpha$ ) とエポエチン $\beta$  (エボジン<sup>®</sup>、EPO $\beta$ ) が認可されている。ところが、皮下注射用のこれらの製剤は投与部位に痛み

を生じる特性があり、それが患者の負担となっていた。疼痛の原因としては添加物、pHなどが関与していると考えられていたことから、EPO $\beta$ は2009年に添加物を調整することにより、pHを6.8~7.2まで上げた製剤に全面的に変更した。このことにより疼痛が軽減されたとの報告がなされた<sup>3)~7)</sup> (Table 1)。

自己血貯血に際しては皮下注射用24,000単位もしくは、静脈注射用6,000単位週3回の投与が認められている。それまで、皮下注射用24,000単位はEPO $\alpha$ のみであったが、2010年に皮下注射用のEPO $\beta$ 24,000単位 (エボジン<sup>®</sup>皮下注シリンジ24,000) が認可され、皮下注射用の2剤が使用可能となった。

今回我々は、自己血貯血に際し皮下注射用の24,000単位2剤の投与時の皮下投与部位の疼痛を比較調査し、投与時の疼痛に関与する因子を解析することにより新たな知見を得たので報告する。

1) 群馬大学医学部附属病院輸血部

2) 群馬大学医学部附属病院看護部

3) 群馬大学医学部生体統御内科学

〔受付日：2013年4月23日、受理日：2013年8月26日〕

Table 1 Comparison between epoetin  $\alpha$  (EPO $\alpha$ ) and epoetin  $\beta$  (EPO $\beta$ ) components.

	添加物	pH
EPO $\alpha$	ポリソルベート 80 L-アルギニン塩酸塩 リン酸二水素ナトリウム 等張化剤 pH調整剤	5.5 ~ 6.5
EPO $\beta$	L-塩酸ヒスチジン ポリオキシエチレン ポリオキシプロピレン グリコール 等張化剤 pH調整剤	6.8 ~ 7.2

(cited from the package insert.)

## 対象及び投与方法

2011年11月から2012年11月までに当院での手術を目的とし、800ml以上で1週間以上の貯血を予定している患者を対象とした。ESAの投与基準は、保険収載に従い体重70kg以上の場合はヘモグロビン13g/dl未満、体重70kg未満の場合は14.0g/dl未満とした。患者には事前に文書及び口頭により本人に説明し、書面による同意を得て前向きに登録した。これまでの報告を参考に Visual Analogue Scale (VAS) で1回目の投与時にEPO $\alpha$ とEPO $\beta$ の差が1.0cmと仮定し、サンプルサイズを1群100例とした( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ )。一次評価項目は1回目投与のVASによる痛みのスケール、二次評価項目は痛みを規定する因子とした。診療科は泌尿器科、婦人科、消化器外科、整形外科、脳神経外科の合計203名の患者で、延べ405回のESAを投与した。診断名、診療科、合併症、理学所見や服用している薬剤、目標貯血量の達成率などの医学的情報に関しては問診あるいは患者記録で調べた。

この研究は無作為割り付けによる単盲検試験として実施した。すなわち製剤は3名の自己血採取担当医師が無作為に選択し、患者には製剤名がわからないように配慮しながら患者毎に同一のものを投与した。投与に際しては、ESA製剤を十分に室温に戻し26G針で1シリンジの全量である0.5ml(24,000単位)を上腕の皮下に約5秒かけて注入した。またその際、患者の不安をとるべく十分な声かけを行った。

また、最後の48人に対しては、投与に伴う痛みが貯血を完遂するうえで影響を及ぼすほどか否かを明らかにするため、次回のESA製剤投与をどう思うかに関して以下のアンケートを行い、1つを選んでもらった。①絶対に受けたくない、②必要なら受ける、③痛みは気にならないので受ける。尚、この研究は、当院の倫理委員会の審査にて承認されたうえで行った。

## 評価方法

Visual Analogue Scale (VAS)<sup>8)</sup>及びFace Scale (FS)<sup>9)</sup>にて評価を行った (Fig. 1)。VASは100mmの直線の中心の位置を0として左右に-50mm, +50mmとした。注射針を刺した時の痛みを0とした場合に、薬液を入れている最中の痛みが0からどの程度であるかを記載してもらい、0からの長さを-50mmから+50mmで数値化した。VASは一般に正規分布しないことが知られており2群間の比較にはWilcoxon順位和検定を行った。FSは投与30秒~60秒後の自覚痛を6段階に評価し、感じた疼痛に近い表情を選択してもらい、それぞれの表情を0~5の数値に置き換えた。評価は $\chi^2$ 検定で行った。VAS, FSの結果に影響を与える規定因子を重回帰分析、順序logistic回帰分析にて解析した。多群間比較にはANOVAおよびSteel-Dwass検定を用いた。 $p < 0.05$ を有意水準とした。統計解析にはJMP version 9.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC)を使用した。

## 結果

2剤を投与した患者群間の背景を比較した結果、全ての項目について有意差は認めなかった (Table 2)。痛みの評価に関しては同一患者の複数回投与による持ち越し効果及び痛みに対する慣れの影響を除くため、1回目の投与を中心に解析した。

1回目に投与した製剤間のVASの中央値はEPO $\alpha$ で12mm (3~23mm)、EPO $\beta$ で7mm (-9.5~18.25mm)で、2剤間で痛み有意差を認めた ( $p=0.0085$ , Fig. 2A)。また、のべ405回の投与全体においても同様の結果だった ( $p < 0.0001$ , Fig. 2B)。一方、投与した製剤間のFSに有意差を認めなかったが、EPO $\beta$ の方が0や1の疼痛評価が多く、また2から5ではEPO $\beta$ でその頻度が同等かやや低く、EPO $\beta$ で痛みが小さい傾向を認めた (Fig. 3A)。405回の投与全体を見ても同様の傾向であったが統計学的に有意差はなかった (Fig. 3B)。また、2剤間で目標貯血量の達成率や同種輸血の回避率に差はなかった。

痛みは極めて主観的な感覚であり精神的、環境的な要因でも大きく変化しうるためこうした因子の影響は否定できない。そこでESA製剤投与時の痛みを規定する因子について多変量解析を行なった。1回目投与時のVASにおいて最も有意水準が低く、痛みに影響を与える因子はやはりESAの種類 (EPO $\alpha$ )であった。その他としては唯一女性が有意に影響を与えていた (Table 3A)。投与全体の解析でもESA製剤 ( $p < 0.0001$ )、女性 ( $p=0.0007$ )、年齢 ( $p=0.0003$ )が有意な因子として同定された (Table 3B)。精神的な状態を反映すると思われた原病が悪性か否かや、痛み直接影响すると考えられる糖尿病の有無、非ステロイド系消炎鎮痛剤

**患者記録票**  
(待機的手術患者の自己血採血時のエリスロポエチン製剤の皮下投与部位疼痛に関する調査)

日付 年 月 日                      製剤： エポジン / エスポー


名前 \_\_\_\_\_                      ID \_\_\_\_\_

手術日 年 月 日                      投与回数 1回目 / 2回目 / 3回目

FS チェックシート

1. 今のあなたの気持ちを下の中から選ぶとするとどれが一番近いですか？近いものの数字に丸を入れてください

**Wong-Baker Faces Pain Rating Scale**  
(Wong-Bakerによるフェイス・スケール)



① ② ③ ④ ⑤

まったく痛みがない    わずかに痛みがある    軽度の痛みがあり、少し辛い    中程度の痛みがあり、辛い    かなりの痛みがあり、とても辛い    耐えられないほど痛い

番号

0

1

2

3


4

5

VAS チェックシート

2. 注射を刺した時の痛みの強さを、注射の絵までの長さとしたとき、薬液を入れるときから入れ終わった後の痛みの強さをチェックしてください。

注射を刺した時の痛み



ヘモグロビン (g/dl)	ヘマトクリット値 (%)
白血球数 (M3/μl)	血小板数 (M3/μl)

コメント

Fig. 1 Case report form (CRF) used in this study

Scores from the Face Scales were evaluated at 30-60 seconds after subcutaneous injection of Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA). Patients were also asked to rate their perceived pain on the Visual Analog scale (VAS) during injection of ESA, considering the pain of puncture of the needle.

投与の有無, 診療科の別, 穿刺者の違い, あるいは Body Mass Index (BMI) に関しては痛みに影響を与える因子にはならなかった。一方, FS については 1 回目の ESA 製剤投与時に有意に痛みを規定する因子を同定できなかった。

VAS の解析において女性であることが痛みの感覚における有意な因子として同定されたため, さらに 1 回目の投与時の VAS を ESA 製剤の種類と性別で 4 群に

分け解析した (Fig. 4)。女性/EPO $\alpha$  投与群は他のすべての群に比べて VAS が有意に高かったのに対して (Fig. 4A), その他の群の間で VAS に有意差はなかった。投与全体においても同様の傾向であった (Fig. 4B)。

48 名の患者に対して行ったアンケートの結果から, EPO $\beta$  群の 1 例が次回の注射を受けたくないと答えたが, 他の 47 名は投与に否定的ではなかった。2 剤間の痛みと統計学的有意差は認められるものの, 貯血計画に影響を

Table 2 Number of injections and patient characteristics at the 1<sup>st</sup> injection.

	All	EPO $\alpha$	EPO $\beta$	<i>p</i> -value
Number				0.9722***
1 <sup>st</sup> injection	203	100	103	
2 <sup>nd</sup> injection	152	76	76	
3 <sup>rd</sup> injection	49	26	23	
Patients characteristics at 1 <sup>st</sup> injection				
Age (y), mean (SD)	59.1 (13.8)	60.8 (13.1)	57.3 (14.2)	0.0732*
Sex, male (%)	0.90	1.08	0.75	0.200**
BMI, mean (SD)	22.5 (3.2)	22.5 (3.5)	22.6 (3.0)	0.8924*
Hb (g/dl), mean (SD)	12.7 (0.90)	12.7 (0.92)	12.7 (0.79)	0.9545*
Malignant diseases (%)	60.6	61	60.2	1.000**
Department (%)				0.349***
Urology	33.2	32.0	34.3	
Surgery	25.2	20.6	30.0	
Orthopedics	23.3	23.5	23.0	
Gynecology	17.3	19.6	15.0	
Neurosurgery	1.0	2.0	0.0	
DM (%)	12.3	11.0	13.6	0.670**
Painkiller (%)	16.3	15.0	17.5	0.705**

\*unpaired t-test, \*\*Fisher's exact test, \*\*\*chi-square test

BMI, Body Mass Index; DM, Diabetes Mellitus; SD, Standard deviation.

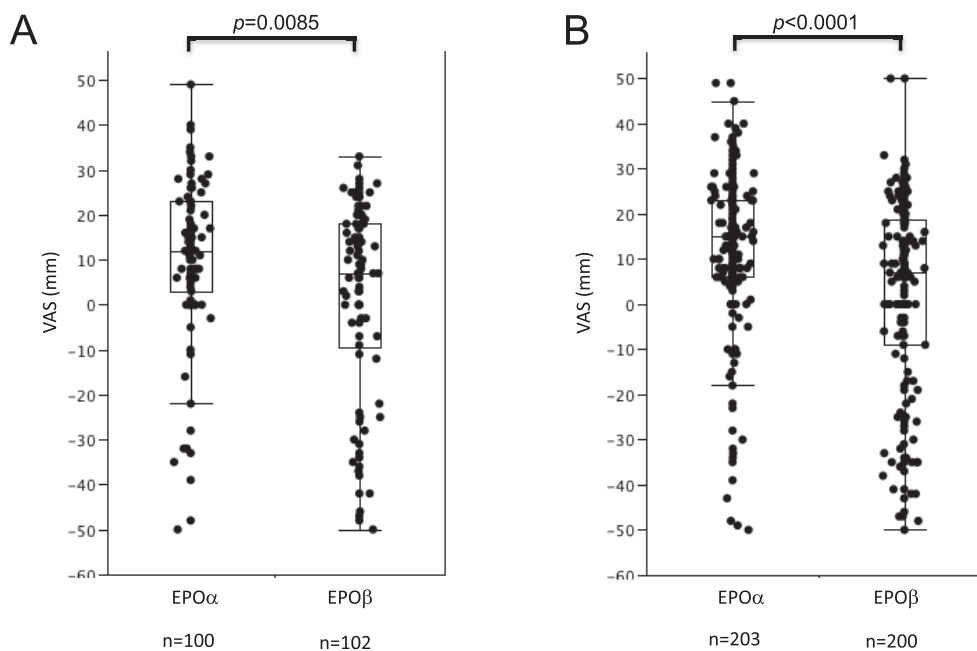


Fig. 2 VAS score at 1<sup>st</sup> injection (A) and for all injections (B)

VAS scores were significantly higher in the EPO $\alpha$  group than in the EPO $\beta$  group at both the 1<sup>st</sup> injection ( $p = 0.0085$ ) and for all injections ( $p < 0.0001$ ).

及ぼすほどの痛みとは感じていないことがわかった (Table 4).

## 考 察

今回検討した 2 剤とも 1990 年に発売されて以来、度重なる製剤成分や規格の変更を行ってきた。当初、添加物として人血清アルブミンが含まれていたが、1995 年に安定供給の問題及び蛋白非添加製品を目指す観点

から、ゼラチンに変更された。2001 年にはゼラチンからポリソルベート 80 と塩酸アルギニン (EPO $\alpha$ ) もしくは L-塩酸ヒスチジン (EPO $\beta$ ) に変更となった。更に 2009 年には、それまで製造工程で使われていた動物由来の血清成分を使用しない無血清化製剤が承認された。この際これに加えて EPO $\beta$  は、ポリソルベート 80 をポリキサマー 188 に変更することにより、従来、5.5~6.5 であった pH を中性域の 6.8~7.2 に、生理的食塩液に対

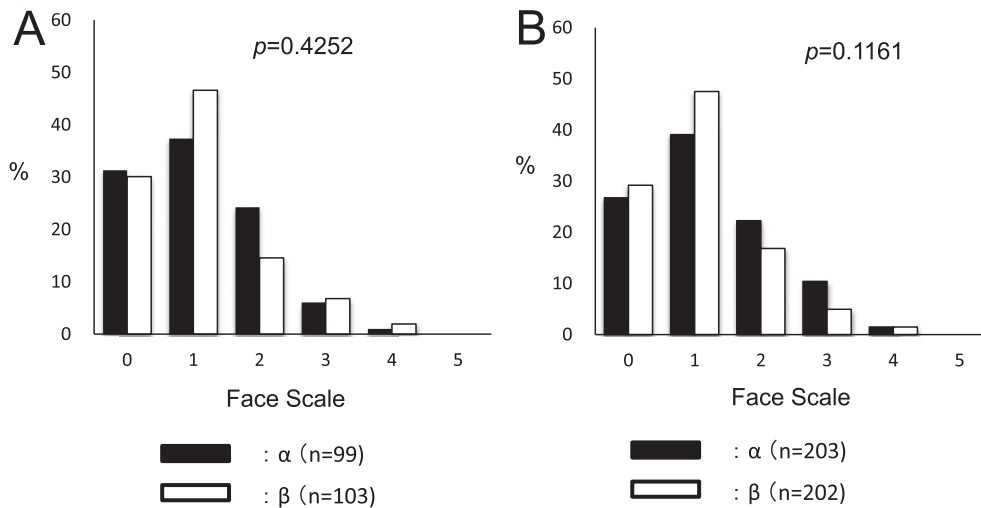


Fig. 3 Faces Scale score at 1<sup>st</sup> injection (A) and for all injections (B)  
 Differences between the two agents were not observed on the Faces Scale at both the 1<sup>st</sup> injection ( $p=0.4252$ ) and for all injections ( $p=0.1161$ ). EPO $\alpha$  is represented by the filled bar and EPO $\beta$  is represented by the open bar.

Table 3 Multiple linear regression analysis of VSA score at 1<sup>st</sup> injection (A) and for all injections (B).

A	Variable	Estimate	95% CI	p-value
	ESA (EPO $\alpha$ )	5.001	2.165-7.846	0.0006
	Sex (female)	5.107	1.419-8.7938	0.0069
B	Variable	Estimate	95% CI	p-value
	ESA (EPO $\alpha$ )	5.737	3.812-7.662	<0.0001
	Sex (female)	4.061	1.724-6.399	0.0007
	Age	-0.316	-0.487--0.144	0.0003

CI, Confidence interval

する浸透圧比を約1にすることに成功した。

腎不全患者における2剤の痛みの比較は1990年代から国内外で多数報告され、上記のように発売時期により痛みの原因とされる添加物が異なる。結果、EPO $\alpha$ はEPO $\beta$ に比べ痛みの程度が大きいというものが多いが、2剤間に差はないという報告もあり必ずしも一貫した傾向にはない<sup>(3)~(7)(10)~(15)</sup>。一方、自己血貯血における2剤間の痛みの比較を行った報告は未だに少なく2報のみであり、やはり2つの報告の結果は異なる<sup>(16)(17)</sup>。腎不全患者を対象とした研究を含めそれぞれで研究デザインが異なっており、今ひとつ一貫性のない結果に影響を与えた可能性もある。痛みの調査を行う上で注意すべき点の一つに持ち越し効果の問題である。これは以前の試験が次の試験期間において及ぼす残存効果であり、この効果を排除するためには十分な休薬期間、いわゆるウォッシュアウト期間を置かなければならない<sup>(18)(19)</sup>。しかし、自己血貯血を想定した本研究では十分なウォッシュアウト期間を置くことは不可能なため、

投与1回目だけに主要な評価を行うこととした。両側検定で1群100例と設定し、合計203例という腎不全患者の報告を含めても今までの報告の中では最大数の解析を行った。症例数を増やすことによりクロスオーバー試験などの形式は取らず極めてシンプルな無作為割り付けによる単盲検試験にすることでより確かな結果を目指した。

今回の我々の検討では、一次評価項目である2種類のESA製剤間のVASにおいてEPO $\beta$ でVAS scoreが明らかに低く統計学的な差を認めた。FSにおいても統計学的な有意差は認めなかったが同様の傾向があった。痛みとは患者個人の感受性が強く影響するきわめて主観的な感覚であるため、VASやFSを使った患者間の評価は一般的に困難であると言われている<sup>(14)(20)</sup>。その欠点を克服するため最近では異種感覚を電氣的に加えることにより一つの基準を作りVASをより客観的に評価する試みも行われている<sup>(20)</sup>。本試験では薬液注入時の痛みのみを評価する必要がある。2剤間において針刺時の痛みには違いはないことから針刺入時の痛みを基準とし、注入時の痛みの増強もしくは減弱を比較したわけであるが、基準を作れたVASに対して、作れなかったFSは客観性にやや欠け統計学的な差が出なかった可能性がある。今までの報告を見ても同様に基準点をもうけた報告では少数例の研究であってもVASに有意差が出ていることもこれを裏付けるものかもしれない。

二次評価項目であるESA投与時の痛みに関与するその他の因子として、本研究では女性であることが同定された。我々の知る限りESA製剤投与時の痛みに関与する多数の因子を解析したものは腎不全患者を対象とした1報のみであり男女間には差がなかった<sup>(6)</sup>。この報



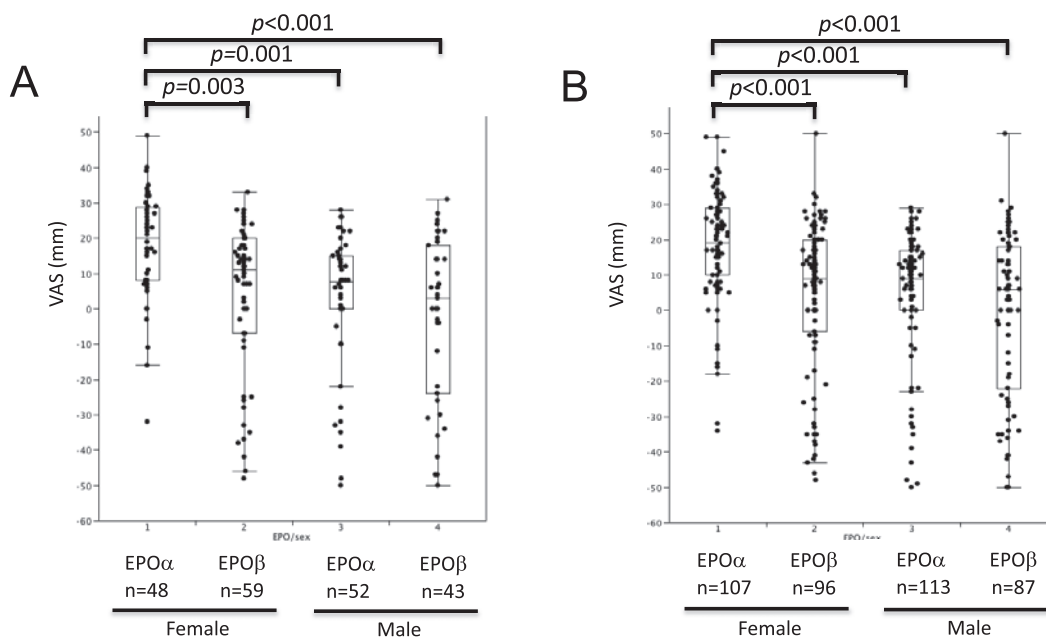


Fig. 4 VAS score among four groups separated by sex and EPO preparation at the 1<sup>st</sup> injection (A) and for all injections (B).

The EPOα/female group had significantly higher scores than the other three groups at both the 1<sup>st</sup> injection and for all injections, although no statistical significance was observed among groups in both settings.

Table 4 Results of questionnaire

	EPOα (%) n = 25	EPOβ (%) n = 23
絶対受けない	0.0	4.3
必要なら受ける	56.0	56.5
痛みは気にならない	44.0	39.1

告と本研究の結果が異なる理由は、原病の違いも然ることながら既報は母集団の女性の比率が36.6%とやや低く、かつクロスオーバー試験であることによる痛みの感覚のウォッシュアウトの問題や女性特有の痛みに対する慣れで性差が隠されてしまった可能性が考えられる<sup>21)</sup>。しかし、この既報においても女性のVASはやや高い。痛みに対する性差の研究では、痛みの感じ方には性差が認められ、一般的に女性の方が強く痛みを感じる事が明らかになっている<sup>22)23)</sup>。こうしたことをふまえると本研究で女性が痛みに関与する因子として同定されたのは当然かもしれない。一方、前述の整形外科患者における自己血採取時の比較では女性患者を多く含んでいるにもかかわらず2剤間に有意差は出していない。詳細な解析方法や結果の記載がないため不明な点も多いが、上述のような基準点を設けなかったこともばらつきが大きくなり検定に影響を及ぼした可能性はある。我々の結果を性別と製剤で4群に分けるといずれの群も女性/EPOα群との間に有意差が見られ女性ではEPOαの投与に配慮が必要であると考えられた。

また、他の群間である男性/EPOα群と男性/EPOβ群の間には有意差はなかった。現段階では男性ではどちらの製剤を使っても問題ないと言えるほどの症例数はなく、この点に関して結論には至らない。

しかし、以上の結果からEPOαの投与は行うべきではないと結論するのはやや短絡的であろう。痛みには程度があり数値化した比較の上では差があるものの臨床の場で実質的には問題にならないという場合もある。研究デザインや対象患者は異なるものの本研究も含めいくつかの報告では2剤間の痛みには差が証明されている。次のステップとしてその程度を評価するためにアンケートを行った。質問内容に対しては次回の投与を拒否するといった回答は1例を除きどちらの群にも認められず、どちらの製剤を投与しても貯血計画に影響を与えるほどの痛みの差ではないことが示唆された。もちろん痛みのような有害な反応は、より少ないことを目指すべきではある。しかし、このアンケート結果は、例えば有害事象などでEPOβの投与が難しい場合EPOαの投与は十分可能であることを示すものと考えられた。

以上をまとめると、本研究でも既報と同様にEPOβ群で有意に痛みが小さく、さらにそれは女性で顕著であった。しかしながら、その痛みの差は貯血計画に影響を与えるほどではないものと考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表に関連し

て特に申告なし。

## 文 献

- 1) Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, et al: Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med*, 321: 1163—1168, 1989.
- 2) 脇本信博, 黒川高秀, 杉岡洋一, 他: 遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン KRN5702 週1回皮下投与を併用する貯血式自己血輸血法. *日本輸血学会雑誌*, 38: 699—711, 1992.
- 3) 丸山弘樹, 成田一衛, 後藤 眞, 他: 腹膜透析患者に対する ESA の皮下投与における疼痛比較試験 エポエチンベータ製剤とダルベポエチンアルファ製剤の比較. *PTM*, 4: 9—12, 2011.
- 4) 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: 497—500, 2010.
- 5) 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: 549—552, 2009.
- 6) 牧野武志, 安藤 航, 長場 泰, 他: エポエチン $\alpha$ とエポエチン $\beta$ の皮下投与時の痛みの比較調査. *日本透析医学会雑誌*, 43: 795—800, 2010.
- 7) 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: 747—754, 2009.
- 8) Keel K: The pain chart. *Lancet*, 2: 6—8, 1948.
- 9) Wong DL, Baker CM: Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs*, 14: 9—17, 1988.
- 10) 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.
- 11) Lui SF, Leung CB, Li PK, et al: Pain after subcutaneous injection of erythropoietin. *BMJ*, 303: 856, 1991.
- 12) Schmitt CP, Nau B, Brummer C, et al: Increased injection pain with darbepoetin-alpha compared to epoetin-beta in paediatric dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 3520—3524, 2006.
- 13) 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: 117—120, 2003.
- 14) 酒井行直, 酒井紗織, 大塚智之, 他: 腹膜透析患者におけるエリスロポエチン製剤比か投与時の疼痛比較. *臨床透析*, 26: 129—132, 2010.
- 15) 高倉果林, 小野田教高, 大藪英一, 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: 76—81, 2005.
- 16) 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: 437—440, 2012.
- 17) 齋藤裕司, 大隅大介, 河井紀一郎, 他: 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. *日本輸血細胞治療学会誌*, 59: 30—37, 2013.
- 18) 厚生省医薬安全局: 臨床試験のための統計的原則, 1998.
- 19) 医薬品医療機器総合機構: 臨床試験の一般指針, 1998.
- 20) 有田英子, 小川節郎, 花岡一雄: 痛みの強さの客観的評価. *日臨麻会誌*, 29: 35—42, 2009.
- 21) Hashmi JA, Davis KD: Women experience greater heat pain adaptation and habituation than men. *Pain*, 145: 350—357, 2009.
- 22) Berkley K: Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*, 20: 371—380, 1997.
- 23) Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, et al: Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, 74: 181—187, 1998.

## CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH PAIN AFTER SUBCUTANEOUS ERYTHROPOIETIN INJECTION IN AUTOLOGOUS BLOOD DONORS WITH MULTIVARIATE STATISTICS

*Takayuki Maruhashi*<sup>1)</sup>, *Keiko Yokote*<sup>2)</sup>, *Chinatsu Aoyama*<sup>2)</sup>, *Kousuke Horikoshi*<sup>1)</sup>,  
*Takahiro Sugai*<sup>1)</sup>, *Natsumi Nishimoto*<sup>1)</sup>, *Kozue Susa*<sup>1)</sup>, *Tomomi Sekigami*<sup>1)3)</sup>,  
*Yoko Hashimoto*<sup>1)3)</sup>, *Makiko Takizawa*<sup>1)3)</sup> and *Akihiko Yokohama*<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Blood Transfusion Service, Gunma University Hospital, Faculty of Medicine, University

<sup>2)</sup>Division of Nursing, Gunma University Hospital

<sup>3)</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine

### **Abstract:**

Although subcutaneous injection of erythropoiesis-stimulating agent (ESA) is a convenient administration method, pain at the injection site remains problematic. Currently, two ESAs are available in Japan. Differences in pain have been observed between these two ESAs in several reports; however, most of the studies consisted of patients with renal failure.

To clinically determine important factors associated with pain after subcutaneous ESA injection, we conducted a single-blind clinical trial comprising autologous blood donors. Two ESAs were administered 405 times to a total of 203 patients. Both the Visual Analogue Scale (VAS) and the Faces Scale (FS) were used to measure perception of pain after ESA injection. The median VAS score was significantly lower in the epoetin  $\beta$  (EPO $\beta$ ) group than in the epoetin  $\alpha$  (EPO $\alpha$ ) group, although a significant difference between groups was not seen on the FS. Multiple regression analysis for the VAS at first injection revealed that both ESA and sex were statistically significant factors for pain. Intriguingly, when the VAS score was compared among four groups that had been divided by sex and ESA preparation, the VAS score of females injected with EPO $\alpha$  was significantly higher than that of the other three groups. EPO $\alpha$  causes more severe pain than EPO $\beta$ , especially in females, although this difference in pain does not affect blood collection.

### **Keywords:**

epoetin  $\alpha$ , epoetin  $\beta$ , erythropoiesis-stimulating agent, Visual Analogue Scale, Faces Scale, female