

原 著

心拍・血圧変動スペクトル解析を用いた自己血採血および 輸液後の自律神経機能の評価

瀬戸 美夏¹⁾ 真鍋 庸三¹⁾ 久保田智彦²⁾ 谷口 省吾¹⁾

¹⁾福岡歯科大学診断・全身管理学講座麻酔管理学分野

²⁾福岡歯科大学成長・発達歯学講座障害者歯科学分野

(平成13年10月5日受付)

(平成14年8月29日受理)

ASSESSMENT OF AUTONOMIC NERVOUS ACTIVITY USING SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE AND BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN AUTOLOGOUS BLOOD DONATION AND CRYSTALLOID OR COLLOID INFUSION

Mika Seto¹⁾, Yozo Manabe¹⁾, Tomohiko Kubota²⁾ and Shogo Taniguchi¹⁾

¹⁾Section of Anesthesiology, Department of Diagnostics & General Care, Fukuoka Dental College

²⁾Section of Dentistry for Handicapped, Department of Oral Growth &
Development, Fukuoka Dental College

Reducing vasovagal reactions (VVR) may have a beneficial impact on blood donor safety. The purpose of this study was to analyze the immediate response of autonomic activity during autologous blood donation (ABD). We investigated 30 patients who required preoperative ABD. To assess the respective contributory roles of the major reported variables (weight, gender, and donation status), spectral analysis of heart rate and systolic blood pressure variability was performed. Three phases were defined as follows: resting phase, after ABD, and after crystalloid or colloid infusion. Surface ECG and blood pressure were monitored continuously and R-R interval (RR) and systolic blood pressure (SBP) were analyzed. Discrete data with the modified head-up tilt (from supine to sitting position) test were analyzed using the MemCalc system. The power spectrum was integrated into two major components: a high frequency component (HF) from 0.15 to 0.40 Hz and a low frequency component (LF) from 0.04 to 0.15 Hz. HF is the specific index of cardiac parasympathetic tone (HF-RR). Further, the ratio of LF to HF (LF/HF-RR) was calculated as a marker of sympathetic activity. The low-frequency component of SBP (LF-SBP) is influenced by sympathetic activity of the peripheral arteries. Excluding the male group, HF-RR increased after ABD with sitting, indicating a shift in sympathovagal balance toward parasympathetic predominance. In females and first-time donors, LF-SBP was significantly increased after ABD. It is suggested that these groups have higher risk of VVR than other groups, given that transient sympathetic activation is reported as a primitive neurogenic shock reaction. After an infusion, parasympathetic predominance returned to the normal, and no significant differences were observed between the colloid solution and crystalloid solution groups. These results suggest that ABD carries a risk of VVR for all patients, especially females and first-time donors, and that infusion may be one of method of preventing VVR.

Key words: spectral analysis, vasovagal reaction, autologous blood donation, autonomic nervous activity

緒 言

自己血輸血は、同種血輸血に比較して輸血後感染症や、免疫副作用等の重篤な合併症が少ない。一方、術前採血時の合併症のうち、発生頻度が高いとされる血管迷走神経反応 (vasovagal reaction; VVR) は、400ml 献血での発生率が 0.05 ~ 1.10% である¹⁾のに対し、術前自己血採血では約 3% であるという報告²⁾がある。自己血採血に伴うリスクが同種血輸血に伴うリスクを上回っては同種血輸血を回避する意味が半減する。VVR の発生予防は、より安全な自己血採血を行うために重要である。

近年、心臓の拍動周期や血圧の変動など、循環系指標で観察されるゆらぎ現象を周波数に分けて分析するスペクトル解析が確立され、心臓の交感・副交感神経活動や末梢血管での交感神経活動の評価が非侵襲的に行える³⁾⁻⁶⁾ようになった。第 47 回日本輸血学会総会において、我々は心拍・血圧変動スペクトル解析を用い、採血前後および輸液後の体位変換時における心血管系の自律神経活動の変化について発表⁷⁾した。本編では、採血の影響に加えて、輸液剤の種類や患者背景が自律神経活動に及ぼす影響について分析し、自律神経活動の変化から VVR 発生の予測因子と採血後輸液の効果について検討した。

対 象

対象は福岡歯科大学附属病院において上下顎同時移動術を予定され、術前に 400ml の自己血採血を行った患者で、厚生省薬務局の自己血輸血ガイドラインの基準を満たした 30 名 (女性 17 名, 男性 13 名) とした。ただし、当院ではヘモグロビン値に関しては 10g/dl 以上であれば採血を行うことにしている。献血経験の有無については採血前に問診票によって調査した。なお、本研究は福岡歯科大学倫理委員会の承認と患者からの文書によるインフォームドコンセントを得て行った。

方 法

1. データ採取方法

患者を歯科用治療椅子上で水平仰臥位にし、右側前腕肘窩の穿刺部を 1% リドカイン 1ml で浸潤麻酔した後、16G エラスター針を用いて肘正中

皮静脈に静脈路を確保した。測定は、心電図モニター BioView (san-ei 2E61VX) を胸部 CM5 の位置に貼付し、左側中指に非観血的連続血圧測定装置 Finapres™ (ohmeda2300) のセンサーを装着して行った (Fig. 1)。モニターからの波形データは、オンラインでコンピュータ (PC-9821Bp) 上の A/D 変換・波形認識ソフト GMVIEW (GMS 社製) を用いて取り込み、測定終了後にオフラインで時系列データ解析システムの MemCalc システム (諏訪トラスト社製) を用いてスペクトル解析した。

2. データ採取手順

体位変換 (head-up tilt; HUT) 試験は前報告で有効性を示した仰臥位から座位への modified head-up tilt⁷⁾とした。まず、前述の準備後、15 分間安静仰臥位とし、引き続き、その状態のまま 5 分間の測定を行った。その後、患者を座位へと体位変換 (安静後体位変換) し、さらに 5 分間の測定を行った。患者を仰臥位に戻し、静脈路側管から重量減圧採血装置ヘモイク AC-181 (テルモ社製) を用い自己血 400ml を採取した。採取直後の 5 分間の仰臥位での測定の後、座位へと体位変換 (採血後体位変換) し、5 分間の測定を行った。再度、患者を仰臥位にし、採血後貧血対策の一つとして含糖酸化鉄 (フェジン® 80mg) を添加した輸液を行った。輸液剤には晶質液 1,000ml もしくは膠質液 300ml を用い、最大速度で行った。輸液終了後にも同様の体位変換 (輸液後体位変換) と測定を行った (Fig. 2)。

3. 検討項目

採血後輸液剤の種類と VVR 発生の予測因子ではないかと考えられている体重、性別および献血経験が自律神経活動に及ぼす影響について検討を行った。

①輸液剤別; 自己血採血後に晶質液であるラクテック® 500ml とハルトマン D® 500ml の合計 1,000ml の輸液を行う群 (晶 1,000 群) と膠質液であるヘスバンダー® 300ml の輸液を行う群 (膠 300 群)

②体重別; 体重 50kg 以上の群 (50kg 以上群) と 50kg 未満の群 (50kg 未満群)

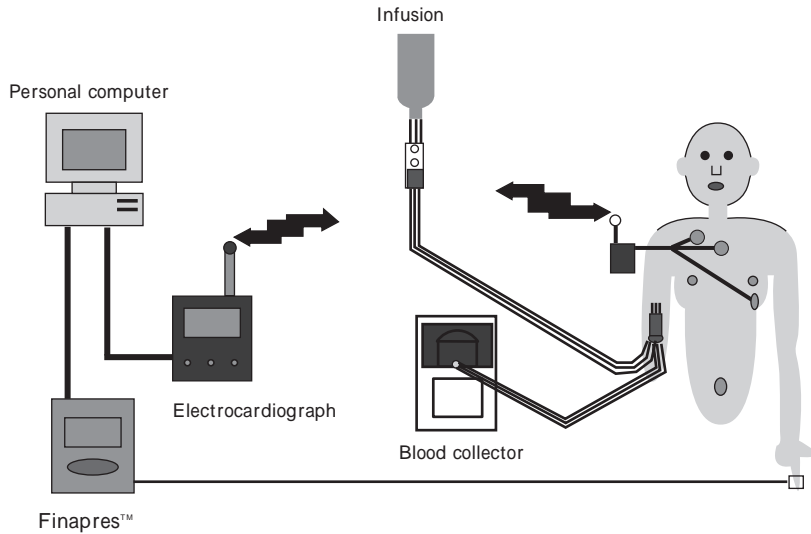


Fig. 1 Schematic diagram of the system used for measurement

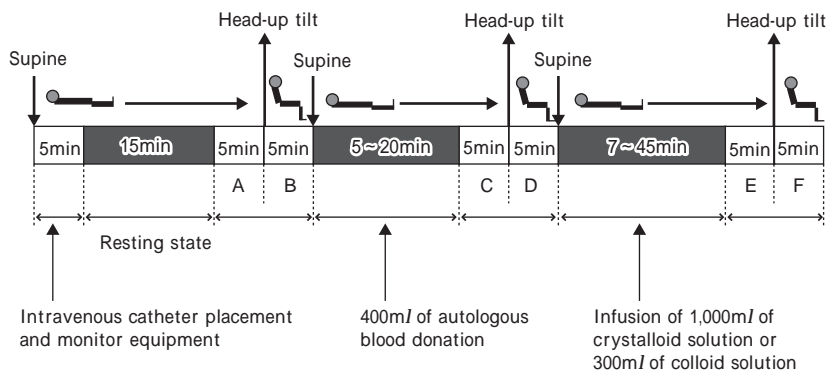


Fig. 2 Experimental Protocol
ECG and blood pressure recordings for spectral analysis.

③性別；男性群，女性群

④献血経験別；献血経験の有る群（献血経験有群）と無い群（献血経験無群）

4. スペクトル解析と自律神経機能検査

今回，高速フーリエ変換法より時間分解能の高い解析を行うことができるとされている Mem-Calc システム⁶⁾を用いて採血前後や輸液後の短時間に起こる神経性循環調節について分析した。

スペクトル解析は，体位変換前後の仰臥位と座位の各5分間について自律神経検査法^{4,5)}に準じ，0.04~0.15Hzの低周波成分と0.15~0.4Hzの高周波成分の区分積分値を算出して行った。自律神経

機能の評価には，心電図 RR 間隔変動から心臓副交感神経活動を表す高周波成分の区分積分値（以下 HF-RR と略す），心臓交感・副交感神経活動の両者に影響される低周波成分の区分積分値（LF-RR）を求め，相対的に心臓交感神経活動を表すとされている LF-RR と HF-RR の比(LF/HF-RR)を求めた。さらに，Finapres™ より得られた収縮期血圧変動から，その増減によって末梢血管 α 作動性交感神経活動の程度を表す低周波成分の区分積分値（LF-SBP）を求めた。

5. 統計処理

群内比較は，スペクトル解析値に対し student-

Table 1 Patient characteristics.

Case no.	Infused solution	Gender	Previous blood donation	Weight (kg)	Height (cm)	Age (ys)	Hemoglobin level before blood donation (g/dl)	Reason for exclusion	
1	Cr	M	-	55	165	20	14	Data incomplete due to equipment malfunction	
2	Cr	F	-	49	155	22	12.5		
3	Cr	F	-	50	158	24	10.8		
4	Cr	F	+	56.5	163	27	14		
5	Cr	F	+	49	157	29	13.6		
6	Cr	M	-	54	175	23	15.1		
7	Cr	F	-	63	160	26	13		
8	Cr	F	-	52.5	155	18	12.3		
9	Cr	F	-	43	155	26	13.1		
10	Cr	F	-	43	164	18	12.8		
11	Cr	M	-	54	173	19	15		
12	Cr	F	-	58	154	19	14.9		
13	Cr	M	+	65	172	26	14.6		Data incomplete due to equipment malfunction
14	Co	M	+	75	189	27	14.8		
15	Co	F	-	53	158	19	13.1		
16	Co	M	+	63	167	23	14.7		
17	Co	M	-	55	163	17	14.2	Dizziness during blood donation	
18	Co	F	-	60	172	17	13.1		
19	Co	F	-	49.5	167.5	17	13.4	Dizziness after blood donation	
20	Co	F	-	50	160	22	16.2		
21	Co	F	+	47	152	18	15.1		
22	Co	F	+	49	165	30	11.9		
23	Co	M	-	55	169	20	14.9		
24	Co	F	+	52	160	27	12.3		
25	Co	M	+	60	178	26	14.8	Data incomplete due to equipment malfunction	
26	Co	M	+	60	166	29	14.3		
27	Co	M	-	82	167	32	15.9	Patient with diabetes melitus & hypertension	
28	Co	F	+	45	155	26	12.3		
29	Co	M	+	67	172	24	15		
30	Co	M	+	75	170	25	14.8		

Abbreviations: Cr = Crystalloid, Co = Colloid, M = Male, F = Female
+ = Experienced, - = Inexperienced.

t検定を用いて行った。群間比較は個人差の大きいスペクトル解析値を、安静仰臥位の値を基準値として、各人の変化率に換算した後、分散分析を用いて行った。男女比の群間比較には χ^2 検定を用いた。危険率が1%未満の場合を有意差ありとした。

結 果

採血後に気分不良を訴えた患者や、体動等によって波形データが完全に取込めなかった患者

は分析から除外した。さらに自律神経活動に影響があるとされている代謝性疾患の既往がある患者も除外した。又、採血前ヘモグロビン値が11g/dl未満であったのは1症例(ヘモグロビン値10.8g/dl)だった。分析は女性16名、男性8名の合計24名で行った(Table 1)。

head-up tilt試験とは、通常、仰臥位から立位への体位変換で、正常時には交感神経が優位になることで循環調節が行われる⁸⁾。我々は既に仰臥位

Table 2 Clinical characteristics of respective groups.

Groups	Gender	Age (years old)	Height (cm)	Weight (kg)
	Male : Female			
Crystalloid	2 : 9	22.3 ± 3.9	160.8 ± 7.3	52.0 ± 6.1
Colloid	6 : 7	23.6 ± 4.2	165.8 ± 9.5	57.8 ± 10.0
More than 50kg	$\sqrt[8]{0:9}$ *	22.9 ± 3.9	166.9 ± 9.1	59.9 ± 7.6 \uparrow *
Less than 50kg	$\sqrt[8]{0:9}$	23.9 ± 4.3	157.9 ± 4.4	47.2 ± 2.9 \downarrow *
Male	$\sqrt[8]{0:9}$ *	23.8 ± 3.3	172.6 ± 7.3 \uparrow *	62.9 ± 8.8 \uparrow *
Female	$\sqrt[8]{0:16}$	23.0 ± 4.4	158.9 ± 5.1 \downarrow *	51.2 ± 5.8 \downarrow *
Repeat donor	5 : 6	25.5 ± 3.4 \uparrow *	166.8 ± 11.8	58.6 ± 11.2
First-time donor	3 : 10	21.0 ± 3.1 \downarrow *	162.2 ± 7.6	52.7 ± 5.9

*p < 0.01 Mean ± SD

Values are expressed as mean ± SD.
Significant differences p < 0.01.

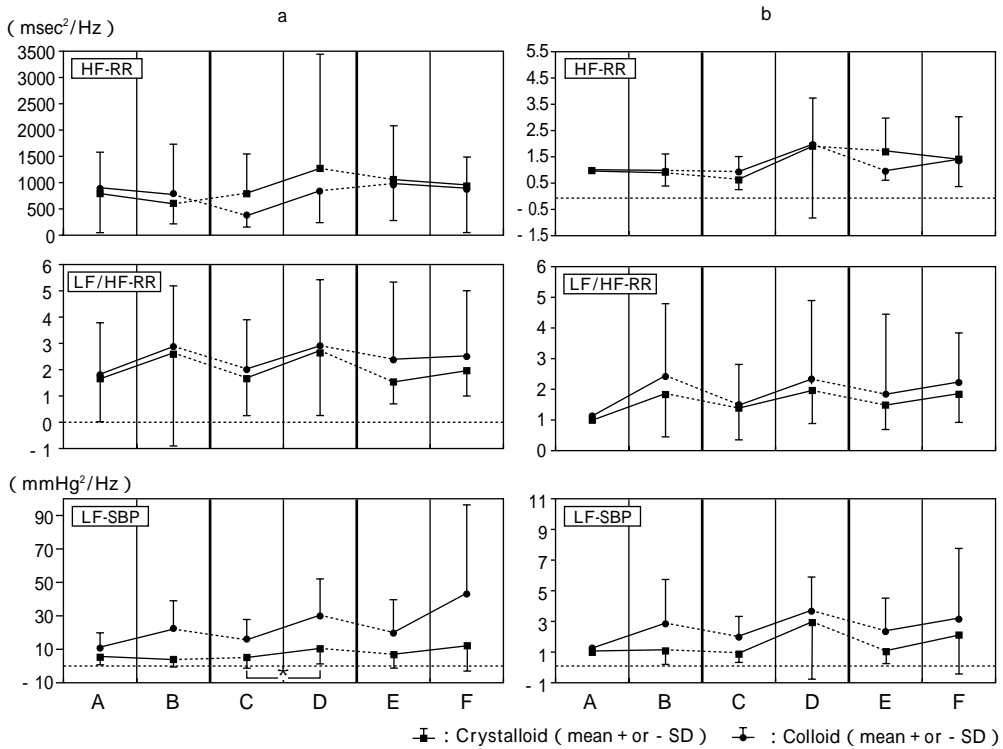


Fig. 3 a (Left panel) : Changes in HF-RR, LF/HF-RR and LF-SBP in the crystalloid solution and colloid solution groups.

b(Right panel) : The change ratio was calculated from control values at respective steps to allow comparison between groups.

*p < 0.01

- A ; supine position in the resting state
- B ; sitting position in the resting state
- C ; supine position after blood donation
- D ; sitting position after blood donation
- E ; supine position after instillation
- F ; sitting position after instillation

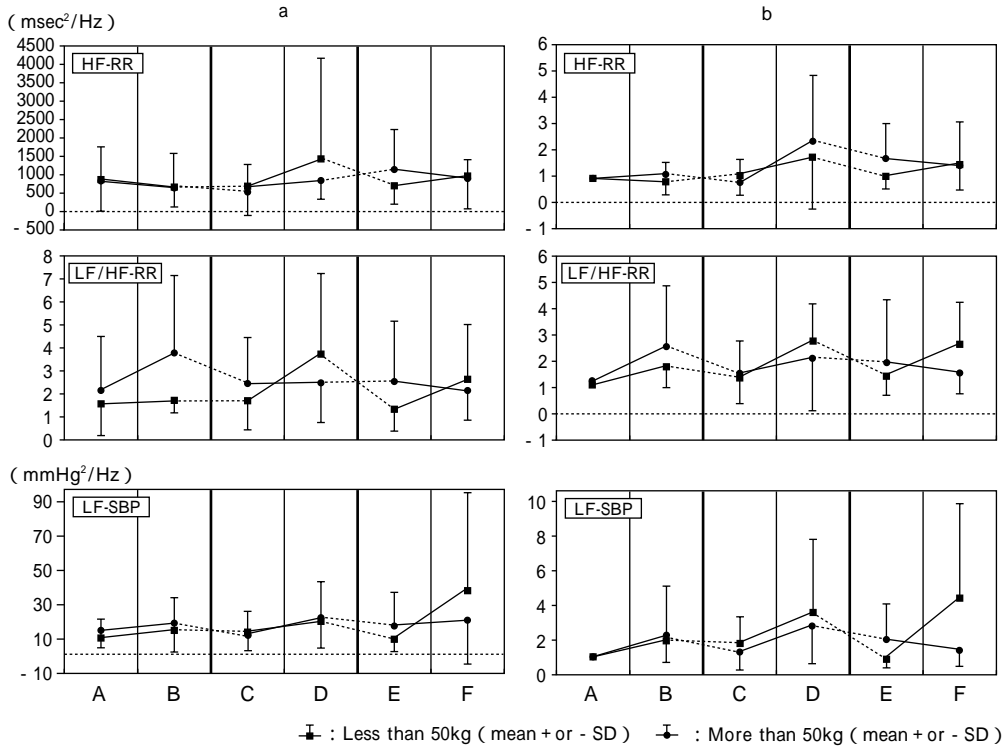


Fig. 4 a (Left panel): Changes in HF-RR, LF/HF-RR and LF-SBP in the group of less than 50kg and more than 50kg groups.
 b (Right panel): Same as Fig. 3.

から座位への体位変換でも正常な神経性循環調節が観察できる⁷⁾ことを示した。今回の対象も、安静後体位変換時に HF-RR は低下し、LF/HF-RR、LF-SBP は増加したことから神経性循環調節機能は正常であることが示された。

①輸液剤の種類による検討

晶 1,000 群、膠 300 群の性別、年齢、身長、体重に有意差は認められなかった (Table 2)。HF-RR は両群共に、採血後体位変換によって増加傾向を認めた。LF/HF-RR、LF-SBP は晶 1,000 群の採血後体位変換時の LF-SBP を除き、両群ともに、いずれの体位変換によっても増加傾向を示した。採血後体位変換時の晶 1,000 群の LF-SBP の増加は有意であった (Fig. 3a)。全ての過程において群間に有意差は認められなかった (Fig. 3b)。

②体重別による検討

50kg 以上群、50kg 未満群の年齢、身長に有意差

は認められなかったが、性別では 50kg 以上群に男性が有意に多かった (Table 2)。HF-RR は採血後体位変換によって増加傾向を示した。輸液後体位変換では 50kg 以上群は、低下傾向を、50kg 未満群は、増加傾向を示した。LF/HF-RR は 50kg 以上群では安静後体位変換時に、50kg 未満群では採血後体位変換時と輸液後体位変換時に増加傾向を示した。LF-SBP は両群共に全ての体位変換時に増加傾向を示した (Fig. 4a)。群間に有意差はなかった (Fig. 4b)。

③性別による検討

男性群、女性群の年齢に有意差は認められなかったが、身長は女性群が有意に低く、体重も有意に軽かった (Table 2)。HF-RR は女性群の採血後体位変換で上昇傾向を認めた。LF/HF-RR は、男性群で安静後体位変換時に増加傾向を認めたが、採血後体位変換および輸液後体位変換時には

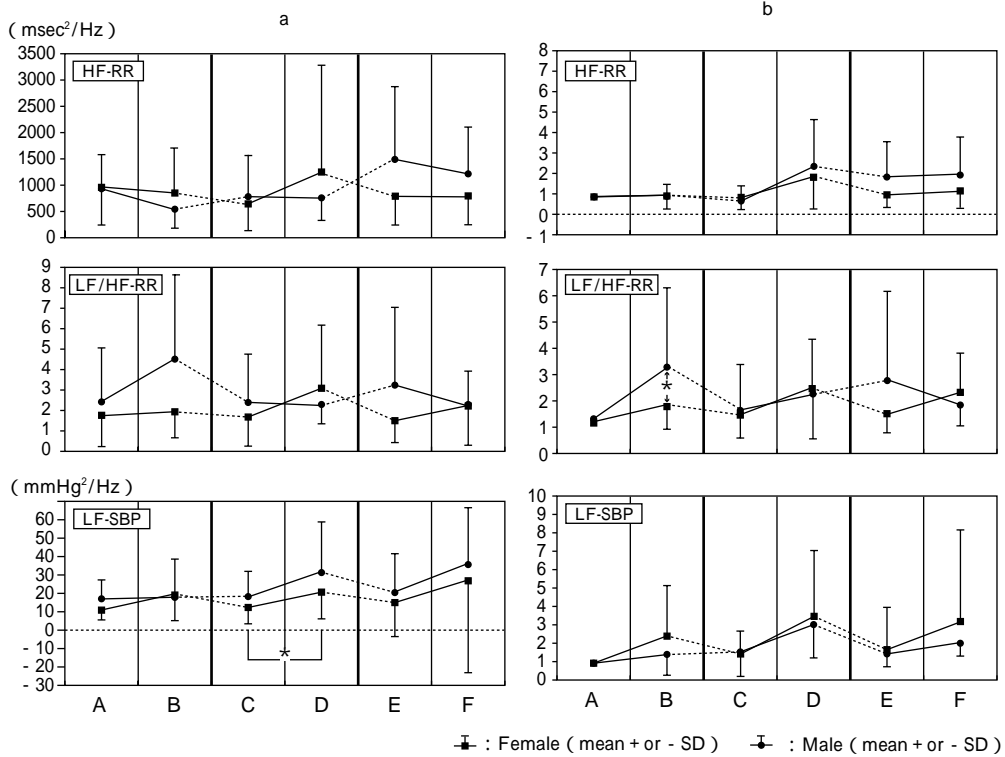


Fig. 5 a (Left panel): Changes in HF-RR, LF/HF-RR and LF-SBP in the female and male groups.

b (Right panel): Same as Fig. 3.

*p < 0.01

Other abbreviations as in Fig. 3.

女性群に増加傾向が認められた。女性群の採血後体位変換によって LF-SBP は有意な増加が認められた (Fig. 5a) . 群間比較では , 安静後体位変換後の LF/HF-RR で男性群が女性群より有意に高値を示した . その他 , 群間に有意差は認められなかった (Fig. 5b) .

④ 献血経験の有無による検討

献血経験の有群と無群の , 性別 , 身長 , 体重に有意差は認められなかったが , 年齢は献血経験有群の方が有意に高かった (Table 2) . HF-RR は安静後体位変換では献血経験有群の変化は小さかったが , 献血経験無群では減少傾向を認めた . 採血後体位変換では両群共に上昇傾向を示した . 輸液後体位変換時には安静後体位変換時と同様の変化を認めた . LF/HF-RR は全ての体位変換によって上昇傾向を示した . LF-SBP は , 採血後体位変換に

おいて献血経験無群で有意な上昇を認めた . 輸液後体位変換時には献血経験有群に上昇傾向が認められた (Fig. 6a) が , 群間に有意差は認められなかった (Fig. 6b) .

考 察

採血等によって循環血液量が減少すると , 正常な反応では交感神経系が亢進して血圧を維持するが , VVR 発生時には副交感神経系が優位になり , 徐脈や血圧低下から気分不良や失神をきたす²⁾とされている . 献血後の VVR によって顔面の外傷を起こしたという報告⁹⁾もあり , 自己血採血後の VVR 発生を予防することは安全に採血を行うために重要である .

我々は血液希釈率から 400ml 採血後の循環血液量の回復効果は晶質液 1,000ml と膠質液 300ml は同等と報告¹⁰⁾した . 今回は , これらの輸液が神経

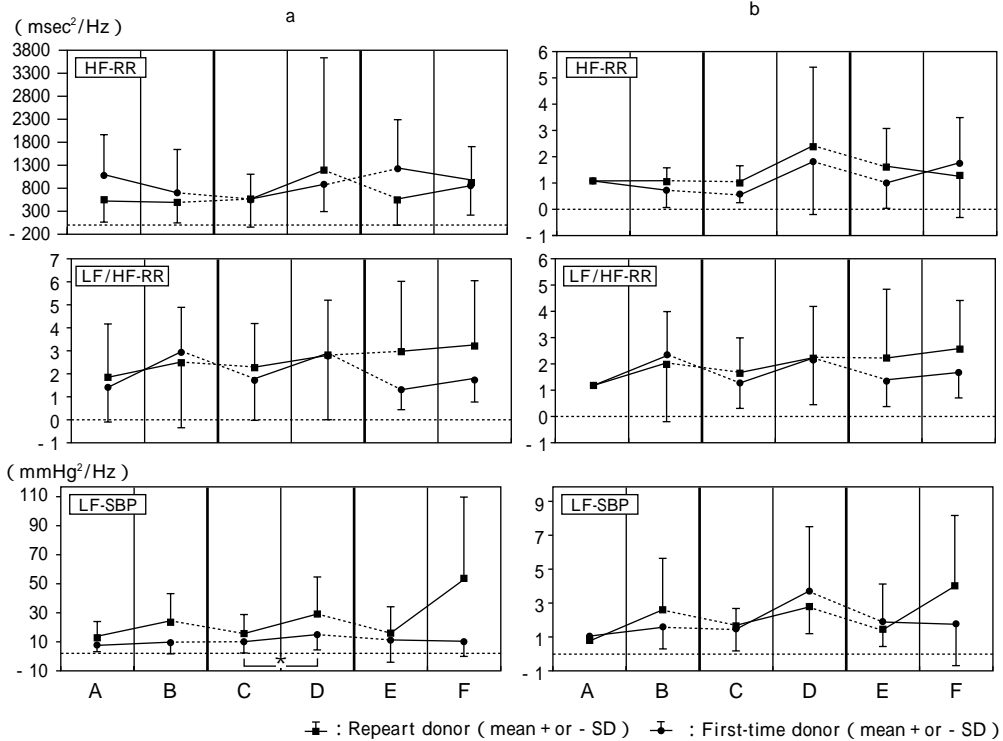


Fig. 6 a (Left panel): Changes in HF-RR, LF/HF-RR and LF-SBP in the repeat donor and first-time donor groups.
 b (Right panel): Same as Fig. 3.
 *p < 0.01
 Other abbreviations as in Fig. 3.

性循環調節に及ぼす影響について検討した。安静後体位変換では心臓・血管交感神経活動の亢進と心臓副交感神経活動の抑制傾向が観察され、正常な神経性循環調節が行われたと考えられた。採血後体位変換では両群共に心臓副交感神経活動の増加を認め、神経性循環調節の不均衡が生じ、対象が血管迷走神経反応の前駆状態(pre-VVR)にある可能性が示唆された。しかし、輸液後体位変換時には、安静時と同様の変化を示したことから、神経性循環調節の正常化に採血後輸液が有効である可能性が示唆された。また、群間に有意差が無かったことから、晶質液 1,000ml 輸液と膠質液 300ml 輸液は神経性循環調節に関しても同等の回復効果を示したと考えられた。加温せずに 1,000ml の急速輸液を行うと体温が低下¹¹⁾し、それに伴い末梢血管は収縮し、総末梢血管抵抗 (TPR) は増加す

る。山崎らは体位変換に伴う TPR の増加は低温時に大きいと報告¹²⁾しているが、晶 1,000 群と膠 300 群の末梢血管交感神経活動に有意な差は認められなかった。効果が同等であれば、輸液時間が少なくてすむ膠質液 300ml 輸液が臨床上、有用であると考えられる。

今回は日赤血液センターの 400ml 採血の基準が体重 50kg 以上である¹³⁾ことから、対象を 50kg 以上群と 50kg 未満群に分けた。採血後の 50kg 未満群では体位変換により心臓交感・副交感神経が共に亢進傾向にあり、神経性循環調節の不均衡が生じている可能性が示唆された。Benditt らは、状況によっては、どの個体にも VVR は起こりうると報告¹⁴⁾している。本研究中に VVR が発生し、分析から除外した患者も男女 1 名ずつで、各々の体重は 55kg と 49.5kg であり、体重が 50kg 以上

の男性にも VVR が生じていた。

本研究は臨床研究であり、患者の不利益にならないことを第一としたため、実際に VVR が発生したと考えられた場合には研究は中止した。VVR 発生 of 1 例目は約 300ml 採血した段階で起きた。患者が気分不良を訴え、フィナプレスでの血圧測定は困難で、心拍数は 48 回/分であった。即座に急速輸液を行い、無事に採血は終了したが、採血後体位変換は行わなかった。2 例目は採血後体位変換直後に発生し、42 回/分まで心拍数が低下した。血圧測定は不可能で、呼名応答がなくなったが、患者を仰臥位に戻して急速輸液を行ったところ回復した。体位変換後のデータ採取はできなかったが、体位変換直前のデータを解析したところ心臓交感神経活動が優位な状態であった。これは VVR 発生直前には一時的な交感神経活動の亢進が見られるという報告¹⁵⁾と一致している。

性別の検討における安静後の体位変換後 LF/HF-RR にのみ、群間に有意差を認めた。これは体位変換に対して心臓交感神経活動が女性より男性で亢進し易いことを示唆している。VVR は低体重、女性、初回献血、若年者に発生頻度が高いという報告¹⁶⁾¹⁷⁾が多い。しかし、Trouern らは、年齢、体重、初回献血が VVR 発生の危険因子であり、性別の関与は認められなかったと報告¹⁸⁾している。我々の結果では、統計的に有意ではなかったが、女性群において採血後体位変換時に心臓交感・副交感神経活動の亢進傾向が認められ、神経性循環調節の不均衡が生じている可能性が示唆された。

晶 1,000 群、女性群、献血経験無群の採血後体位変換時には LF-SBP が有意に増加しており、これらの群では採血後の急激な体位変換が末梢交感神経活動を亢進させたことが示唆される。これは、VVR 発生中には徐脈に表されるように心臓副交感神経活動は亢進しているが、同時に蒼白、精神性発汗に表される末梢交感神経活動の亢進状態が共存すると考えられる臨床症状と一致する。ただし、晶 1,000 群の採血後体位変換時の LF-SBP に有意な変化が認められたのは晶 1,000 群 11 人中、9 人に献血経験が無かったのに対し、膠 300 群は 13 人中、献血経験が無かったのが 4 人と少なかっ

たことが、群間に有意差はない ($p = 0.0101$) もの、影響を及ぼしたと考えられる。

以上のことより、我々は、自律神経活動の側面から女性、初回献血が VVR を発生する可能性が高い危険因子と考える。

今後さらに、採血後に輸液を行わず安静のみで自律神経による循環調節が回復するのに要する時間について検討し、自己血採血時の輸液以外の VVR 発生予防法などについても検討を続けていきたいと考えている。

結 語

心拍・血圧変動スペクトル解析を用いて自己血採血時の自律神経活動について検討を行った。自律神経活動の観点からは、400ml 採血時には全ての人に VVR が発生する可能性があるが、特に女性、初回献血者は VVR を発生する可能性が高いと考えられた。又、膠質液 300ml 輸液が VVR 予防の一助になると考えられた。

文 献

- 1) 中瀬俊枝: 採血に伴う副作用と事故. 臨床病理特 88 輸血療法ガイドライン, 日本臨床病理学会, 東京, 1991, 254-266.
- 2) 稲葉頌一: 自己血輸血. 臨床と研究, 7(9): 99-105, 1993.
- 3) Anderson, E.A., Sinkey, C.A., Lawton, W.J., Mark, A.L.: Elevated sympathetic nerve activity in border line hypertensive humans. Hypertension, 14: 177-183, 1989.
- 4) 早野順一郎: 心電図 R-R 間隔変動のスペクトル解析, A. 生理学的検査/II. 心機能, 日本自律神経学会編, 自律神経機能検査, 文光堂, 東京, 1995, 57-64.
- 5) 大塚邦明: 血圧変動のスペクトル解析, A. 生理学的検査/II. 心機能, 日本自律神経学会編, 自律神経機能検査, 文光堂, 東京, 1995, 80-85.
- 6) 小松 徹, 木村智政, 木村信行, 島田康弘, 西脇公俊: 汎用時系列データ解析 "MemCalc" システム. 臨床麻酔, 23(5): 875-878, 1999.
- 7) 久保田智彦, 瀬戸美夏, 真鍋庸三: 自己血採血の自律神経活動への影響 体位変換 時の変化. 日本輸血学会雑誌, 45(2): 224, 1999.
- 8) 林 博史: 日常活動と心拍変動, 心拍変動の臨床応用, 医学書院, 東京, 1999, 8-17.
- 9) 橘かおる, 式田睦子, 宮添伊佐子, 村上和子, 佐藤博行, 前田義章: 受診に至った献血者の採血副

- 作用．日本輸血学会雑誌，47(2)：286, 2001.
- 10) 瀬戸美夏，真鍋庸三，富永晋二，谷口省吾：自己血採血後輸液の循環血液量補填効果について．晶質液と膠質液の比較．自己血輸血，14(2)：106-110, 2000.
- 11) 山内正憲，中山禎人，山蔭道明，土田英明，岩崎寛，並木昭義：急速輸液の中枢温に及ぼす影響と輸液加温装置の有用性．麻酔，47(5)：606-610, 1998.
- 12) 山崎文夫，門司幸一，曾我部靖博，曾根涼子：全身性温熱ストレス中の head-up tilt に対する心血管系応答．産業医大誌，22(2)：147-158, 2000.
- 13) 高折益彦：血液製剤供給，採血，輸液・輸血を学ぶために，金原出版，東京，1992, 288.
- 14) Benditt, D.G., Remole, S., Bailin, S. : Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope : rationale and proposed protocols. PACE, 14 : 1528-1537, 1991.
- 15) 水牧功一：神経調節性失神，編者井上博，循環器疾患と自律神経機能，医学書院，東京，1998, 174-186.
- 16) 長岡津和子，久保文子，鶴千恵美，葉山敦子，天本シヅ子，高橋多鶴子，重松和子，美馬清子，鶴羽アイ子，上田信子，清川博之，前田義章：400 ml 献血における VVR 発生者の実態調査．血液事業，12(1)：159-161, 1989.
- 17) 渡辺淳子，渡辺美奈，渡辺岩雄，国井さつき，渡辺希美子，遠藤好子，平野良紀，高野節子，斉藤美紀：血管迷走神経反応 (VVR) の発生状況及び献血者の動向について．血液事業，23(2)：399, 2000.
- 18) Trouern-Trend, J.J., Cable, R.G., Badon, S.J., Newman, B.H., Popovsky, M.A. : A case-controlled multicenter study of vasovagal reactions in blood donors : influence of sex, age, donation status, weight, blood pressure, and pulse. TRANSFUSION, 39 : 316-322, 1999.