

第2章 循環器分野におけるニューロモデュレーション治療 各論

- ▼ 2.1 動脈圧反射受容器刺激
- ▼ 2.2 内頸動脈Reshaping治療
- ▼ 2.3 脊髄神経刺激

- ▼ 2.4 頸動脈小体アブレーション
- ▼ 2.5 脊交感神経アブレーション
- ▼ 2.6 その他の交感神経抑制治療

- ▼ 2.7 迷走神経刺激
- ▼ 第3章 おわりに
- ▼ 参考文献

2.1 動脈圧反射受容器刺激（図13）

動脈圧受容器反射は交感神経の最も強力な調節系である。先の述べたように動脈圧受容器を電気刺激し、交感神経活動低下を介して血圧や心拍数を修飾する試みは、臨床では1950年代より報告がある。その後、CVRx社（米国）から、ジェネレーターと電極が一体となった植込み型電気刺激装置が開発され、治療抵抗性高血圧患者を対象とした多施設研究では、2年間の治療期間中に血圧と脈拍数の持続的な低下が報告された（18）。また、機器の植え込みが行なわれた患者における二重盲検無作為割付試験では、電気刺激群は非刺激群に比し、降圧目標達成率が有意に高いことが確認された。収縮低下型心不全患者を対象とした臨床試験（HOPE4HF試験）では、標準治療に加えてBAT（Barostim neo system）を行なうことで、運動耐容能の改善やNT-proBNPの低下が得られ（19）、FDA承認を目的として行われたPivotal試験のBeAT-HF試験でも同様な結果となった（20：結果については2019年9月現在論文未発表）。これらの結果を受けて、2019年8月にFDAから心不全の症状緩和デバイスとして承認された。徐々に臨床におけるエビデンスは増加しているものの、外科的処置を必要とするclassIVデバイスであり、標準治療として確立するまではさまざまなハードルがある。

これまで開発されてきたデバイスは単一の電気刺激を動脈圧反射に与え、交感神経活動を一定レベル低下させることで慢性の病態の悪循環を断つというコンセプトが基本である。一方、動脈圧反射は1.3に示したように非常に動的に循環を監視、制御していることから、その特性を生かした治療コンセプトも考え得る。我々は、動脈圧反射不全ラットに対して、血圧をモニタリングしながら、動脈圧反射への刺激量を調節することで、正常ラットと同等の容量耐性を再建することが可能となることを報告している。また、覚醒高血圧ラットにおいて、血圧をフィードバックしながら、動脈圧反射の刺激量を調節するSmart Baroreflex Activation Therapy System（S-BATシステム）を開発し、血圧低下とともに、これまで介入ができてこなかった血圧変動抑制をも可能にすることを報告し、デバイス開発を進めている（21,22）。

図13:動脈圧反射刺激デバイス

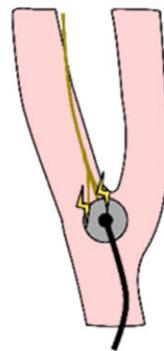
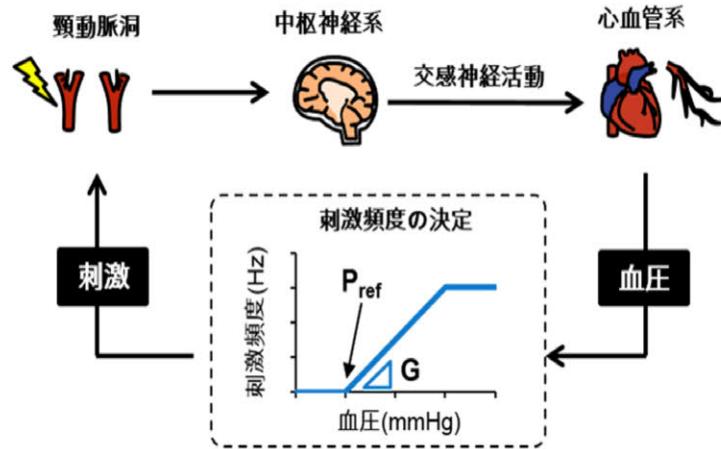


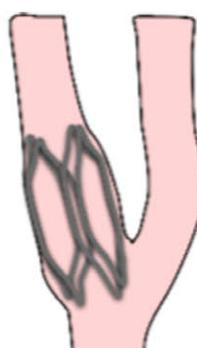
図14:新しい動脈圧反射刺激デバイスのコンセプト



本来動脈反射は、血圧を安定化させる機能である。血圧値にあわせて、刺激量を調節し、closed-loop環境で適切に動作することができれば、血圧変動は任意の値に設定することができる。つまり、血圧変動に介入する新規デバイスも生まれ得る。

2.2 内頸動脈Reshaping治療（図15）

図15:内頸動脈Reshaping

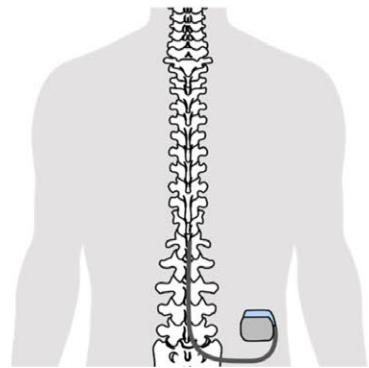


近年、内頸動脈の形状をステントにより再構築（reshape）し、内径動脈の内腔を四角形に近い形にすることで、圧変化による動脈圧反射受容器からの入力が中枢に伝わりやすくなるデバイス（図15）が開発されている（MobiusHD, Vascular Dynamics社、米国）。本治療は、恒常的に動脈圧反射のゲイン（血圧→交感神経）を高めることによって、任意の圧に対しての交感神経抑制の度合を高めることを目的としている。最初のターゲットは高血圧であり、難治性高血圧患者30名（対象群なし）で行なわれた臨床試験（CALM-FIM.EUR試験）では、半年間の留置で24時間血圧計における平均収縮期血圧は21 mmHgと有意な低下を認めた（23）。現在、多施設二重盲検無作為割付試験のCALM 2試験が進行中である。電気などの刺激方法は使わないものの、自律神経の閉ループ回路に直接介入した新しい着眼点のデバイスである。頸動脈硬化は、動脈圧反射機能低下の主要な原因であることが本治療の人におけるRatinaleとなっている。理論的には動脈圧反射機能を向上させるデバイスであるが、中枢以降に障害がある場合には効果を発揮することは難しいと予想される。

2.3 脊髄神経刺激（図16）

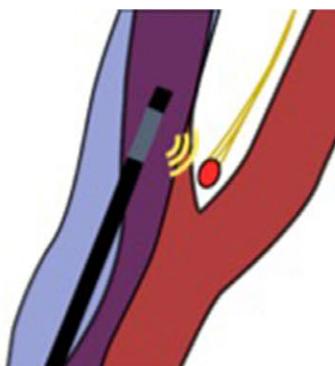
脊髄刺激療法は、硬膜外腔にリード（刺激電極）を挿入し、刺激装置から脊髄に微弱な電気を流す治療であり、もともとは慢性疼痛の治療法として開発された（24）。本治療法においても、基礎研究で交感神経活動の低下や副交感神経活動の上昇、心不全モデル動物における心収縮力改善などが報告がされてきた。First-in-man試験である、SCS HEART試験においては、17名の収縮低下型心不全患者における心機能改善が示唆されたが、66名の収縮低下型心不全患者にて行なわれたDEFER-HF試験では、6ヵ月後の心機能や心不全マーカーの改善は得られなかった（25）。現在、心不全患者における運動中の血行動態制御へのSCSの効果を検証する試験が行なわれている。

図16:脊髄刺激療法



2.4 頸動脈小体アブレーション（図17）

図17:頸動脈小体ablation



頸動脈小体に存在する末梢化学受容器反射は、主に動脈酸素分圧を感じ、呼吸と交感神経活動を制御する反射機構である。慢性心不全における同反射の亢進が交感神経活動上昇の一因であることが古くより知られており、頸動脈小体切除により交感神経活動低下を介して心不全が改善することを報告した基礎研究（ラットやウサギ）は多数存在する。

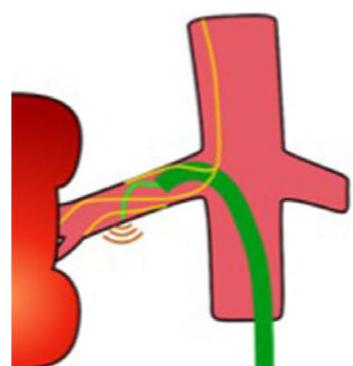
我々は高血圧性心不全モデルラットにおいて、同治療を行うことによって、交感神経低下、血圧低下、心機能改善、ひいては著明な予後の改善が得られるこことを報告している（26）。

近年、Narkiewiczらは片側の頸動脈小体除神経による難治性高血圧患者を対象とした臨床試験にてその有効性を報告している（27）。頸動脈小体をカテーテルアブレーション様の技術によって除神経をする治療デバイスも開発されており（CIBIEM社、米国）、理論的には心不全患者への応用も将来的には検討される。

2.5 腎交感神経アブレーション（図18）

腎臓を支配する神経の99%以上が交感神経であり、カテーテルにより経静脈的に内腔から腎動脈外膜の腎交感神経を除神経する腎交感神経アブレーション治療が開発された。現在、高周波電流や超音波、薬物を用いたデバイスが開発され、主に難知性高血圧症での臨床応用が進んでいる（28）。その過程で、発作性心房細動などの不整脈抑制効果なども報告されている。腎交感神経活動の増加は遠心性には前述のような機序で心不全増悪を誘発する一方、求心性入力が中枢神経系に伝わることで、それ自体が交感神経活動上昇の原因となる。心不全における腎動脈アブレーションの効果は基礎研究で多くの報告があり、現在、収縮低下型心不全（REACH試験：NCT01639378）、収縮保持型心不全（DIASTOLE試験：NCT01583881、REAPCET-HF試験：NCT02041130）とともに臨床での検証が行なわれている。

図18:腎交感神経ablation



2.6 その他の交感神経抑制治療

交感神経活動の亢進は、心臓突然死、致死的心室性不整脈の誘因となる。心臓への交感神経は、第7または第8頸椎から第5または第6胸椎にある脊髄前根を通って、星状神経節や上胸部交感神経節に達し、神経線維を節前線維から節後線維へ乗り換える。そのため、星状神経節に対する修飾は、心臓交感神経活動に大きな影響を及ぼす。星状神経節をターゲットとした致死性難治不整脈を治療する研究は以前より行われており、基礎および臨床研究で報告されている。また、星状神経節への光線療法や手術による神経もしくは抑制療法は、ペインコントロールや多汗症の治療目的に本邦では麻酔科のペインクリニックなどで広く行われてきた。そのような背景から、近年、既存のニューロモデュレーション技術を不整脈治療に拡大させる試みやデバイス開発が行われている（29）。

2.7 迷走神経刺激

迷走神経に電気刺激を行った報告は、1883年から存在しており、動物実験において求心路を介した中枢神経系への影響や遠心路を介した心臓、腹部臓器への影響が検討されてきた。当初から特に注目されたターゲットは中枢神経系であり、1985年にZabaraらが犬を用いた実験で、てんかん発作の抑制効果を報告し、臨床応用が始まった。てんかん治療デバイスとしては、1988年にPenryらが人の迷走神経刺激装置の植込みを報告し、1994年にヨーロッパで、1997年に米国で承認されている。その他に、うつ病やアルツハイマー病、治療抵抗性頭痛など多くの神経系疾患において効果を認めることができた（30）。

慢性心不全

現時点では迷走神経活動を測定する確立した手法はないものの、心拍変動解析や血圧変動時の心拍から推定した迷走神経機能（副交感神経機能）が、心不全モデル動物および患者において著明に低下していることは1980年代より広く認知されていた。

2004年、Liらは植え込み型迷走神経刺激により心筋梗塞後心不全モデルラットの生存率が著明に改善することを報告した（31）。同実験においては、心筋梗塞14日後から右頸部の迷走神経を心拍数が20-30 bpm程度低下する強度で慢性刺激することによって、左室収縮機能の改善と140日間における生存率が著明に改善することを報告した。Sabbahらの研究グループにおいては、冠動脈微小塞栓により心不全を誘発した犬モデルにおいて、迷走神経刺激を行うことで、著明な左室収縮機能改善を認めることやβ遮断薬（メトプロロール）に追加しても、さらなる抗心不全効果を発揮することを報告した（32）。同グループからは、冠動脈微小塞栓心不全モデル犬において、心拍が低下しない低強度の右迷走神経刺激によっても左室収縮機能の改善が得られる報告している。また、Zhangらは、高頻拍ペーシングを行なった心不全モデル犬において迷走神経刺激によって左室拡大が抑制されたことを報告している（33）。これら結果からは、迷走神経刺激には心拍低下効果非依存の有効性メカニズムが存在することが示唆された。近年は、さらに臨床への移行に必要な検討が基礎研究で行なわれており、他薬剤との併用効果や上記以外の心不全モデル動物への効果、経皮的な耳介部刺激などの刺激方法、刺激電極形状、電気的設定などが検証されている。

基礎実験結果やデバイス開発の進歩を背景に大きく3つの植込み型迷走神経刺激デバイス（図19）による慢性心不全患者を対象とした臨床試験が実施されてきた（34）。BioControl Medical社（イスラエル）が開発したCardioFit®を用いた第2相の臨床試験は、NYHA II-IVの心不全患者32人に対して右側頸部の迷走神経を行い、安全性および忍容性と患者QOLや運動耐容能、さらには左室駆出率（LVEF）の改善を報告したが、その後707人の慢性心不全患者を対象に平均16ヶ月追跡したpivotal試験であるINOVATE-HF試験では、患者QOLや運動耐容能の改善は認めるも、一次エンドポイントである全死亡や心不全増悪の減少においては効果を認めなかった。また、てんかん用迷走神経刺激装置を開発しているCyberonics社（アメリカ）のデバイスを用いて行なわれたANTHEM-HFでは、オープンラベルにて60人の慢性心不全患者に右もしくは左頸部の迷走神経刺激を行ない、6ヶ月後の評価において左右ともにQOLや運動耐容能、LVEFの改善を認めた。同臨床試験は、12ヶ月後までの長期経過を追跡したENCORE試験においても安全性と有効性の保持が確認され、現在、さらに多くの患者を対象とした非盲検ランダム化比較試験（ANTHEM-HFrEF Pivotal Study）が進行中である。また、収縮保持性心不全患者を対象とした臨床試験も行なわれている。慢性心不全における臨床試験で唯一の二重盲検試験であるNECTAR-HF試験はBoston Scientific社（アメリカ）のデバイスを用いて行なわれた。96人の慢性心不全患者を対象に、6ヶ月間追跡した非常に信頼性の高い試験デザインであったが、心臓リモーディングや心機能の改善といった有効性を示すことはできなかった。同試験も18ヶ月後までのフォローアップを行なっており、安全性は示唆されるものの、有効性を示唆する結果は得られなかつた。

迷走神経刺激の慢性心不全への効果は臨床試験間で異なるが、いずれの論文においても現状の問題点として、適切な患者選択や患者観察期間の短さ、効果メカニズムの再検証、刺激方法の最適化などが挙げられている。また、ラットや犬で使用していた刺激強度が、臨床試験では副作用のためにほとんど刺激できていないことや動物実験では必ずしも高強度が効果を最大化するわけではないことも知られている。デバイス開発として最も重要な課題は、「交感神経抑制とアセチルコリン放出の誘導を安全かつ効か安定的に行なえる刺激方法」に集約され、それを達成しないままに新規の心不全治療オプションとして臨床に普及することは難しいと言わざるを得ない状況である。

心筋梗塞をターゲットにした心不全予防の試み

急性心筋梗塞は慢性心不全の主要な原因疾患である。心筋梗塞で形成された壊死巣は、その後の心臓リモーディングを引き起こし、最終的に心不全に至る。報告により違いはあるが、ST上昇型心筋梗塞患者のおよそ20-30%が遠隔期に心不全を発症する。また、急性期の心筋ダメージ量に依存して、心不全への移行率は上昇する。これらの観点から、急性期の心筋壊死を減少させることは遠隔期の心不全抑制につながる（35）。

基礎実験において迷走神経刺激の心筋梗塞への有効性を示した報告は多く存在する。Calvilloらはラットを用いた実験により心筋梗塞急性期に迷走神経刺激を行なうことで梗塞サイズを縮小するだけでなく、その効果は迷走神経刺激による徐拍効果をペーシングによって打ち消しても維持されること、また、ニコチン受容体（α7-nAChR）を介した抗炎症効果が重要であることを示した（36）。多くの研究者から同様の報告があり、前述の迷走神経刺激によるCholinergic anti-inflammatory pathwayの活性化は虚血再灌流の病態において重要な心保護効果を示すことが示唆されている。

動物実験における知見を背景に、迷走神経刺激を急性期の状況で行なうことを可能にするデバイス開発やそのアイディアとなる報告が近年になり発表されている。Schauerteらは、バスケット形状の電極カテーテルによって、上大静脈や冠静脈洞から迷走神経刺激による徐拍化が可能であることを犬実験により証明した（37）、人でも同技術は可能であることが確認されている（38）。Inagakiらは、同様の技術で心筋梗塞急性期の心室性不整脈（心室頻拍）が抑制可能であることを示した（39）。Arimuraらは、イヌの虚血再灌流モデルにおいて既存のペーシングカテーテルを用いて上大静脈から有効な迷走神経刺激が行えることを示し、直接刺激と同様に著明な梗塞サイズ縮小効果や遠隔期の心不全予防効果を認める報告を報告した（40）。これらの研究結果を背景に現在我々は、AMEDの支援の下で上大静脈から迷走神経刺激を行うカテーテルを開発中である（図20）。

図20:迷走神経刺激カテーテルの開発



AMEDの支援のもと、ニューヨクシャーティカルズ社との共同研究により、迷走神経刺激カテーテル開発を行っている。カテーテルは刺激装置とつながり、上大静脈近傍の迷走神経を刺激する。カテーテルはバスケット形状をしている。

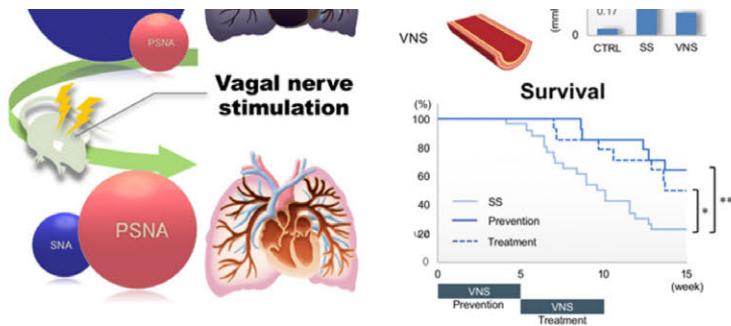
他の循環器疾患への可能性

心室性不整脈抑制効果は、循環器疾患における迷走神経刺激において最初に報告された応用例の一つである。1980年代にSchwartzらの研究グループは、心筋梗塞により誘発した心室細動などの致死性不整脈を迷走神経刺激で著明に抑制できることを報告した（41）。その後、多くの研究者によって同結果は再現され、遠心性にアセチルコリンがムスカリ受容体（M2およびM3）を活性化することによる機序や反射性に交感神経を抑制する機序で、徐拍や活動電位持続時間（APD）の延長、APD不均一性の減少を誘導することが示されている。心房細動においても、低強度の迷走神経刺激は心房を電気的に安定化させることで有効性が示唆されている一方で、高強度の迷走神経刺激は心房細動を誘発しやすくなることも知られている。

右心不全は心不全診療におけるもっとも困難かつ重要な課題である。現時点で、右心不全に陥った心臓に直接的に有効性を示す薬剤はない。Yoshidaらは、右心不全により死亡する重症肺高血圧症モデルラットに対して慢性迷走神経刺激を行なったところ、肺高血圧自体の改善とともに、右心機能の改善や生命予後の改善を認めた（42）。

図21:肺高血圧モデルラットへの効果





肺高血圧モデルラットに迷走神経刺激を行うと自律神経バランスを改善し、肺高血圧の病態改善、生存率改善までもたらすことが明らかとなった。Yoshida et al. JACC BTS 2018を改変し、引用。SNA, 交感神経; PSNA, 副交感神経; VNS, 迷走神経刺激

第3章 おわりに

ニューロモデュレーションは、運動感觉機能の回復から疾患治療までさまざまな医療を可能とする技術である。デバイス開発の発展に伴って、全世界的に臨床応用への試みが行われているが、特に循環器疾患は、自律神経異常の存在は明らかであり、ターゲットとして注目されている。

循環器疾患に限らず全てのニューロモデュレーション治療において、最適な患者選択と効果を最大化するデバイスの改良が必須であり、それらの課題克服は決して容易ではない。事実、明らかな有効性を示し、標準治療となつたニューロモデュレーション治療は未だ存在しない。急速な発展が予想される同分野において、本邦でも、産官学が一体となって優越性のある技術を生かしたデバイス開発の推進が期待される。

参考文献

- Famm K, Litt B, Tracey KJ, et al. Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. *Nature*. 496: 159-161, 2013.
- Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 36: 1974-1982, 2015.
- Coherent Market Insights: Market Intelligence Report for Electroceutical Devices Market.
- <https://commonfund.nih.gov/sparc>: Stimulating Peripheral Activity to Relieve Conditions (SPARC) program.
- <https://www.darpa.mil>: ElectRx Has the Nerve to Envision Revolutionary Therapies for Self-Healing.
- Inkwood Research: Global Neurostimulation Device Market Forecast 2019-2027.
- A Business Monitor International Company: Implantable Neurostimulation Market Trends & Future Directions.
- 朔 啓太、遠山 岳詩、鎌田 和宏: ニューロモデュレーションデバイスは心不全治療の未来をえうるか? *Heart View*, 2019, 4月号.
- Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al. New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 276: H2251-H2261, 1999.
- 朔 啓太: 血行動態の病態生理としての自律神経機能異常 循環器ジャーナル第68巻1号特集, in press.
- Ikeda Y, Kawada T, Sugimachi M, et al. Neural arc of baroreflex optimizes dynamic pressure regulation in achieving both stability and quickness. *Am J Physiol*. 271(3 Pt 2): H882-90, 1996.
- Kawada T, Sugimachi M. Open-loop static and dynamic characteristics of the arterial baroreflex system in rabbits and rats. *J Physiol Sci*. 66(1): 15-41, 2016.
- Saku K, Kishi T, Sakamoto K, et al. Afferent vagal nerve stimulation resets baroreflex neural arc and inhibits sympathetic nerve activity. *Physiol Rep* 2(9): e12136, 2014.
- 朔 啓太、鎌田 和宏: 心不全治療としての迷走神経刺激/Vagal nerve stimulationの可能性 日本臨牀 78(増刊号), 2019.
- Ardell JL, Andresen MC, Armour JA, et al. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *J Physiol*. 594(14): 3877-909, 2016.
- Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, et al. Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail*. 53-9, 2014.
- Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, et al. Baroreflex failure increases the risk of pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 310(2): H199-205, 2016.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al: Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 58: 765-773, 2011.
- Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 3(6): 487-496, 2015.
- Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. First granted example of novel FDA trial design under Expedited Access Pathway for premarket approval: BeAT-HF. *Am Heart J*. 204:139-150, 2018.
- Hosokawa K, Ide T, Tobushi T, et al. Bionic baroreceptor corrects postural hypotension in rats with impaired baroreceptor. *Circulation* 126(10): 1278-1285, 2012.
- Tohyama T, Hosokawa K, Saku K, et al. Smart Baroreceptor Activation Therapy Strikingly Attenuates Blood Pressure Variability in Hypertensive Rats With Impaired Baroreceptor. *Hypertens*. 75(3): 885-892, 2020.
- Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. CALM-FIM_EUR investigators. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet*. 390(10113): 2655-2661, 2017.
- Chakravarthy K, Richter H, Christo PJ, et al. Y. Spinal Cord Stimulation for Treating Chronic Pain: Reviewing Preclinical and Clinical Data on Paresthesia-Free High-Frequency Therapy. *Neuromodulation*. 21(1): 10-18, 2018.
- Zipes DP, Neuzil P, Theres H, et al. DEFEAT-HF Trial Investigators. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. *JACC Heart Fail*. 4(2): 129-136, 2016..
- Fujii K, Saku K, Kishi T, et al. Carotid Body Denervation Markedly Improves Survival in Rats With Hypertensive Heart Failure. *Am J Hypertens*. 30(8): 791-798, 2017.
- Narkiewicz K, Ratcliffe LE, Hart EC, et al. Unilateral Carotid Body Resection in Resistant Hypertension: A Safety and Feasibility Trial. *JACC Basic Transl Sci*. 1(5): 313-324, 2016.
- Dahal K, Khan M, Siddiqui N, et al. Renal denervation in the management of hypertension: A meta-analysis of sham-controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med*. pii: S1553-8389(19)30421-X, 2019.
- 松下 紀子、副島 京子、上田 明子、他. 星状神経節光線療法により植え込み型除細動器作動抑制が可能であったファロー四徴症根治術後、心室細動電気的ストームの1例 日本人先天性心疾患学会雑誌 5(2): 32-38, 2016
- Bonaz B, Picq C, Sinniger V, et al. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil*. 25: 208-221, 2013.
- Li M, Zheng C, Sato T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*. 109: 120-124, 2004.
- Sabbah HN, Ihsar I, Zaretsky A, et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev*. 16: 171-178, 2011.
- Zhang Y, Popovic ZB, Bibeck S, et al. Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure progression in a canine high-rate pacing model. *Circ Heart Fail*. 2: 692-9, 2009.
- Hanna P, Shivkumar K, Ardell JL. Calming the Nervous Heart: Autonomic Therapies in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 4: 92-98, 2018.

35. Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 81: 1161-1172, 1990.
36. Calvillo L, Vanoli E, Andreoli E, et al. Vagal stimulation, through its nicotinic action, limits infarct size and the inflammatory response to myocardial ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol*. 58: 500-507, 2011.
37. Schauerte P, Scherlag BJ, Scherlag MA, et al. Ventricular rate control during atrial fibrillation by cardiac parasympathetic nerve stimulation: a transvenous approach. *J Am Coll Cardiol*. 34: 2043-2050, 1999.
38. Schauerte P, Mischke K, Plisiene J, et al. Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans: a novel approach to the cardiac autonomic nervous system. *Circulation*. 104(20): 2430-2435, 2001.
39. Inagaki M, Kawada T, Lie M, et al. Intravascular parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 7: 7076-7079, 2005.
40. Arimura T, Saku K, Kakino T, et al. Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and prevents subsequent heart failure. *Int J Cardiol*. 227:704-710. 2017.
41. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res*. 68: 1471-1481, 1991.
42. Yoshida K, Saku K, Kamada K, et al. Electrical Vagal Nerve Stimulation Ameliorates Pulmonary Vascular Remodeling and Improves Survival in Rats With Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Basic Transl Sci*. 3: 657-671, 2018.

