

経頭蓋的磁気刺激法の研究

—第2報 刺激コイルの誘導電圧特性による長期間刺激後の白色家兎脳病理所見—

錦 織 修 道

川崎医科大学眼科学教室

要 約

8の字コイルによる経頭蓋的磁気刺激法の安全性を検討した。白色家兎脳内においては、空気中と比較してほぼ同等の最大誘導電圧を刺激コイル中心で示し、刺激コイル表面からの距離により最大誘導電圧点の移動を生じなかった。この特性を利用して、白色家兎に高刺激強度(2.4 tesla)、高刺激頻度(100~200回/日、計5,000回)、特に長期間(30~42日)の経頭蓋的磁気刺激を与え、刺激部位直下を中心とした大脳組織、また、小脳、脳幹組織の病理組織学的所見を検討した。その結果、大脳および小脳、脳幹

組織に異常を認めなかった。視覚伝達系および眼球運動系への応用が期待される8の字コイルの安全性においても、今回の条件であれば、経頭蓋的磁気刺激による脳組織の形態的变化を引き起こすことはないと考えられた。(日眼会誌 100:489-495, 1996)

キーワード：経頭蓋的磁気刺激, 安全性, 白色家兎, 脳内誘導電圧, 病理所見

Studies on Transcranial Magnetic Stimulation

—Part 2. Pathological Findings of Rabbit Brain After Long-Term Stimulation Based on Characteristics of Intracerebral Induced Voltage—

Osamichi Nishikiori

Department of Ophthalmology, Kawasaki Medical School

Abstract

I investigated the safety of transcranial magnetic stimulation (TMS) with a double coil. Induced voltages of a double coil compared in rabbit brain with those in the atmosphere were almost equal. When the distance from the coil's surface was disregarded, the maximum induced voltage spot did not move. Based on these characteristics of a double coil, the safety of TMS was examined in rabbit brain and brainstem tissues using high magnetic pulses (2.4 tesla) and high frequencies (100~200 stimuli per day, total of 5,000 stimuli), over a long-term period (30

~42 days). Under these conditions, the brain and brainstem tissues showed no abnormal lesions. In conclusion, I suggest that TMS with a double coil does not influence the brain tissues such as the visual conduction system and the ocular motor system, under the above conditions. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:489-495, 1996)

Key words: Transcranial magnetic stimulation, Safety, Rabbits, Intracerebral induced voltages, Pathological study

I 緒 言

経頭蓋的磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: 以下, TMS)法が1985年に開発されて¹⁾以来,現在,徐々に臨床応用され始めている。磁気刺激コイル(以下, 刺激コイル)の形態は,当初,円形コイルが用いられて

いたが,局所刺激が困難なことから,8の字型コイル(以下, 8の字コイル)が開発された²⁾。このコイルは,8の字コイル中心において最大刺激を行え,さらに,距離によって最大刺激点の移動も生じない³⁾ため,標的のみを刺激できる²⁾という利点を有する。このため,ヒトの視覚における入力系を抑制することによる網膜局在地図の検討⁴⁾

別刷請求先: 701-01 岡山県倉敷市松島 577 川崎医科大学眼科学教室 錦織 修道
(平成7年10月17日受付,平成8年2月7日改訂受理)

Reprint requests to: Osamichi Nishikiori, M.D. Department of Ophthalmology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki-shi, Okayama-ken 701-01, Japan

(Received October 17, 1995 and accepted in revised form February 7, 1996)

やV1野およびV5野への局所TMSによる運動視認知の抑制⁹⁾,また,眼球運動系への応用においては衝動性眼球運動を抑制⁶⁾,あるいは誘発⁷⁾することによる前頭眼野の局在, memory-guided saccades を抑制することによる機能局在⁸⁾などの研究が行われている。しかし,刺激コイルによる磁場は,その型によらず,頭蓋骨や皮膚により減衰せず脳内に到達する⁹⁾ため,脳組織への影響を考える必要がある。ヒトへの影響については,刺激前後の脳波¹⁰⁾¹¹⁾, single photon emission-computed tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) における脳血流の変化¹²⁾¹³⁾などの検討から影響はなく安全であるとされているが,刺激強度や刺激頻度の安全域値の検討は十分とはいえない。特に,長期的にTMSを受けた場合についての影響は明らかではない。今後,視覚入力系および眼球運動系への臨床応用を行うに従って安全性の確立が必要である。そこで今回,白色家兎を用いて8の字コイルによる磁場および8の字コイルの最大誘導電圧点が脳内において変化し得るかを検討した。さらに,この結果をもとに頭皮上から高刺激強度TMSを行い,病理組織学的検討を行ったので報告する。

II 実験方法

1. 対象

体重2.5~3.5 kgの成熟白色家兎10匹を用い,このうち4匹を脳内誘導電圧測定群,6匹をTMS群とした。

2. 磁気刺激装置および磁気刺激コイル

磁気刺激装置はDantec, Mag 2を用いた。刺激コイルは,最大出力1,500 Vにおいて2.4 teslaの最大磁束密度を示す内径1.2 cm,外型6.0 cmのコイルを2つ合わせた8の字コイルである。

3. 刺激コイルおよび白色家兎頭部における座標軸

刺激コイルの長軸方向をY軸,短軸方向をX軸,刺激コイル表面に直交する方向をZ軸とし,刺激コイルの中心を0点とした。そして,0点を家兎の頭頂部,bregma(矢状縫合と人字縫合の合流点)の位置に一致させた(図1 a, b)。

4. 脳内挿入用ループプローブによる誘導電圧測定

脳内に挿入するため,16ゲージ静脈留置針の先端部にエナメル線を10回巻にし,エポキシ樹脂で包埋した(ループ直径2 mm,エポキシ包埋直径3 mm)長さ9 cmのループプローブを作製した。この先端部により,刺激コイル表面(z=2 mm)の誘導電圧を1 cm毎に測定し,前報⁹⁾において用いたDantec, Mag probeの8の字コイル表面における誘導電圧特性と比較した。プローブ面の向きを垂直にする(以下,垂直プローブ)ことにより,最大刺激点を見出すことができる⁹⁾ため,以後,本実験に垂直プローブを用い,刺激出力を1,320 Vとした。また,以後,誘導電圧の記録には三栄,7 S 07を用い,highcut filterを3,000 Hz, lowcut filterを直流(DC)とした。分析時間

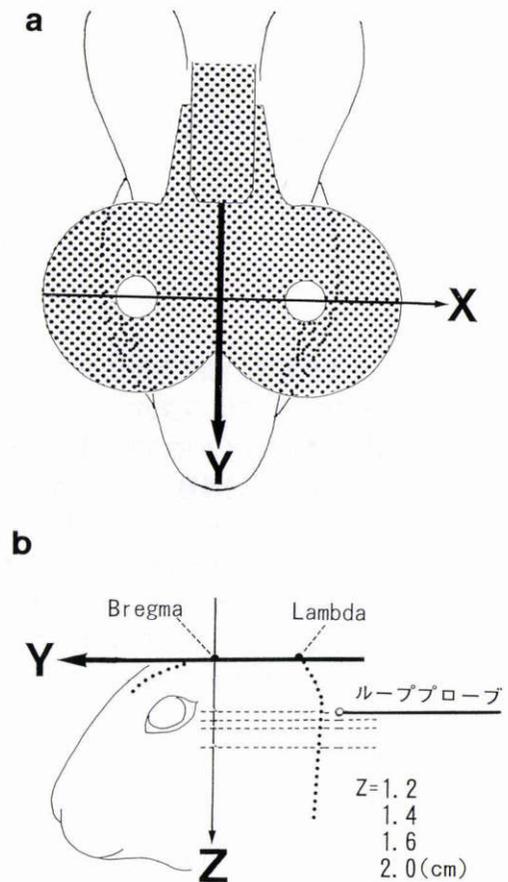


図1 刺激コイル表面と白色家兎頭部における座標軸ならびに脳内誘導電圧測定法。

a: 刺激コイルの長軸をY軸,短軸をX軸とした。図中,向かって下および右が+。b: 刺激コイル表面に対して平行にループプローブを脳内に挿入した。Z軸は,刺激コイル表面からの距離を表している。向かって下および左が+。

は刺激後10 msecであった。

5. 白色家兎の脳内誘導電圧測定法

白色家兎4匹に対し,ペンタバルビタールナトリウム(ネンプタル®,ダイナボット,30 mg/kg)を静注で麻酔し,気管切開と静脈穿刺を行い,ガラミン・トリエチオガイド(Sigma,9 mg/kg・h)とd-ツボクラリン(アメリゾール®,吉富,0.6 mg/kg・h)を点滴して非動化を保ち,笑気ガス(70%)と酸素(30%)の混合気により人工呼吸を行った。David Kopf社製の固定台に家兎を固定後,頭蓋骨を露出し,lambda(矢状縫合と冠状縫合の交叉点)とbregmaを確認した。そして,lambdaおよびbregmaと刺激コイル表面が平行になるように固定枠を傾け,かつ,bregmaと刺激コイル中心を一致させた状態で,頭蓋骨上に刺激コイルを設置した(図1 a, b)。その後,後頭部に小孔を開け,マニピュレーターにより,垂直プローブを刺激コイルの長軸方向に沿って脳内に刺入し,0点から5 mm毎の脳内誘導電圧を測定した。刺激コイル表面からの距離を1.2 cm,1.4 cm,1.6 cm,2.0 cmとし,それぞれを測定群-I,-II,-III,-IVとした(図1 b)。対照として,

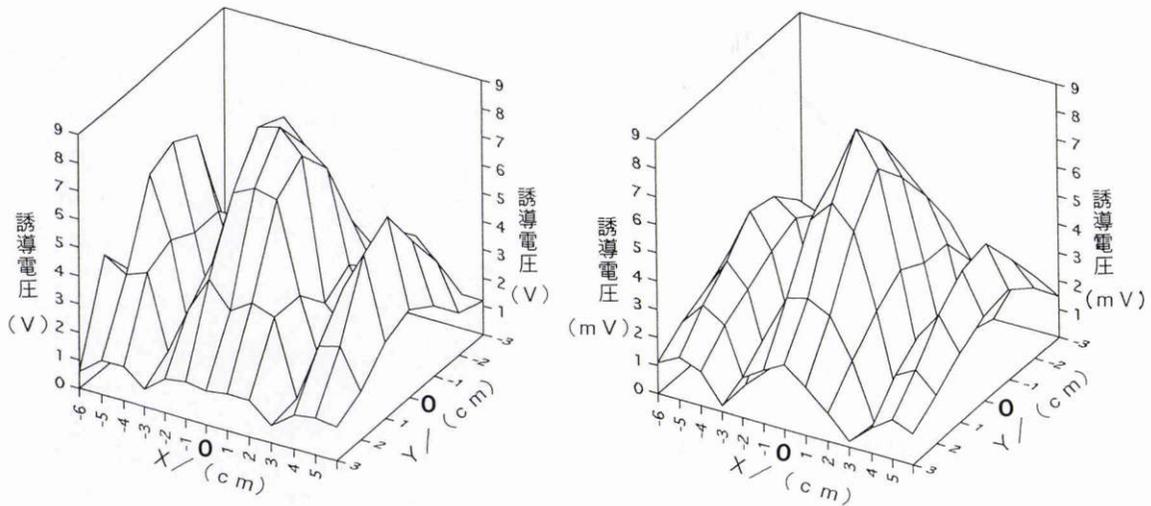


図2 垂直プローブによる刺激コイル表面の誘導電圧(右図は文献3から改変).

左図は脳内挿入用ループプローブによる誘導電圧. 右図は Mag probe による誘導電圧. 両者ともに3峰性を示し, 最大誘導電圧点は刺激コイルの中心である.

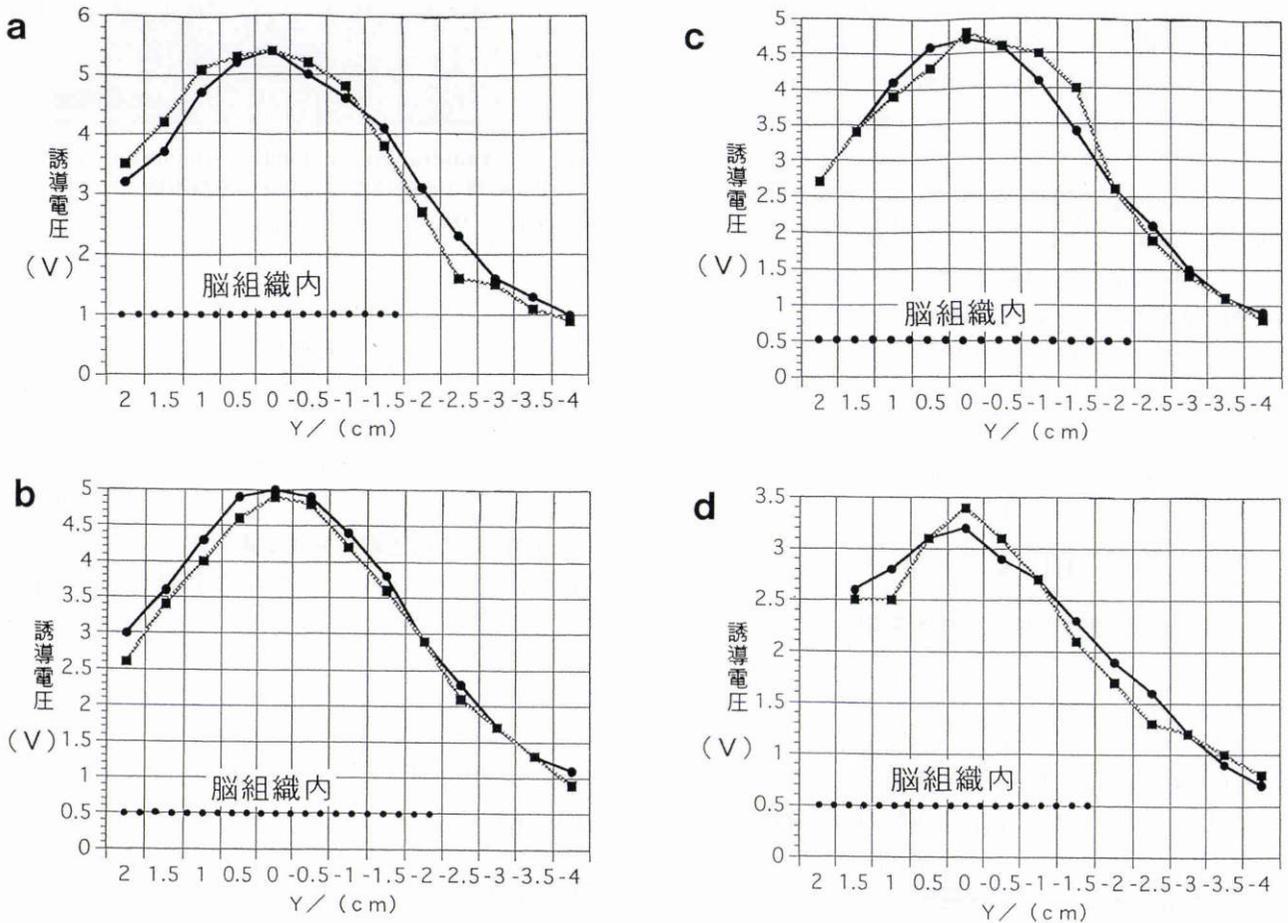


図3 白色家兎脳内における誘導電圧.

a, b, c, d はそれぞれ測定群-I, -II, -III, -IV の結果を示す. 図中, 一線は脳内における誘導電圧, ---線は空気中における誘導電圧. 測定群-I~IV ともに Y=0 cm(刺激コイル中心)において最大誘導電圧を示し, 脳内および空気中における誘導電圧はほぼ等しい.

それぞれの脳内誘導電圧測定後, 同距離における空気中の誘導電圧(以下, 対照誘導電圧)を測定し, 測定群-I~IV におけるそれぞれの脳内誘導電圧と比較した.

6. 白色家兎への TMS および病理組織標本作製法
 TMS 群 6 匹を, ① 対照群 2 匹(以下, TMS 対照群),
 ② 8 の字コイル刺激群 4 匹(以下, TMS 群-I~IV)に分

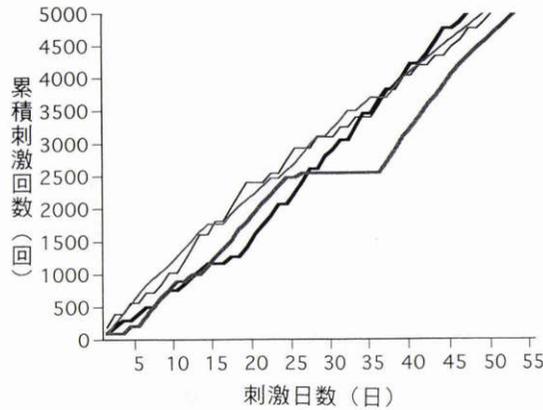


図4 8の字コイルにおける刺激日数と5,000回までの累積刺激回数。

—: TMS 群-I, - - : TMS 群-II, ◇◇◇: TMS 群-III, ◇◇: TMS 群-IV
MTS: 経頭蓋的磁気刺激

類した。刺激出力を1,320 Vとし、TMS 群-I~IVともに無麻酔の状態でも10~15秒毎に1日100~200回、計5,000回刺激を加えた。最後の刺激を与えた日の翌日にこれらを病理組織標本に供した。病理組織標本作製法は、ペントバルビタールナトリウム(ネプタール®, ダイナポット, 30 mg/kg)で静脈麻酔した家兎を脳灌流固定法に基づいて生理食塩水とヘパリンで灌流後、7.4%ホルマリンで固定し、大脳、小脳、脳幹を切り出した。その後、冠状断で大脳を5か所、小脳、脳幹を3か所に切断し、パラフィン包埋後、それぞれの切片を3 μ mの厚さに作製した。染色はヘマトキシリン・エオジン染色を用い、bregma直下の大脳皮質を中心として、頭頂葉、前頭葉、後頭葉、海馬、脳幹の光学顕微鏡(光頭)所見を低倍率($\times 10, 25$)、高倍率($\times 50, 100$)で検討した。

III 結 果

1. 脳内挿入用垂直プローブの誘導電圧特性

8の字コイル表面の誘導電圧は絶対値にすると、3峰性の振幅を示し、刺激コイル中心(X, Y = 0, 0)において8.3 Vの最大誘導電圧を示した(図2左)。この結果はMag probeにおいて測定された誘導電圧特性(図2右)と類似していることから、白色家兎脳内の誘導電圧測定に使用可能であることがわかった。

2. 脳内誘導電圧と対照誘導電圧との比較

測定群-I(z=1.2 cm)および測定群-IV(z=2.0 cm)においては、Y=-1.5 cmの位置から、また、測定群-II(z=1.4 cm)および測定群-III(z=1.6 cm)においては、Y=-2.0 cmの位置から垂直プローブを脳内に刺入した。測定群-I~IVともに刺激コイル中心(Y=0 cm)に近づくに従い、誘導電圧が増し、Y=0 cmにおいてそれぞれ5.4 V, 4.9 V, 4.7 V, 3.2 Vの最大誘導電圧を示した(図3 a~d)。さらに垂直プローブを進めると、測定群-I



図5 Transcranial magnetic stimulation(以下、TMS)群-Iの頭頂葉皮質光学顕微鏡所見。

皮質6層構造は保たれ、異常所見を認めない(ヘマトキシリン・エオジン染色)。バーは100 μ m

~IVともに誘導電圧の振幅は減少した。測定群-I~IVともに脳内誘導電圧は空気中の対照誘導電圧に比べ、明らかな振幅の減少を認めず、また、刺激コイルからの距離(z=1.2~2.0 cm)による最大誘導電圧点の移動も認めなかった(図3 a~d)。

3. TMS後の白色家兎病理組織所見

刺激終了までに要した期間はTMS 群-I, -II, -III, -IVにおいてそれぞれ47日, 50日, 53日, 49日、総刺激期間はそれぞれ平均34日, 30日, 37日, 42日、1日平均刺激数はそれぞれ平均106回, 100回, 94回, 102回であった(図4)。TMS 群-I~IVともに刺激時、頸部筋の収縮と思われる頸部の動きを認めたが、刺激終了後の行動は外見的に異常を認めなかった。病理組織学的所見は、TMS 群-Iにおいてはbregma直下の大脳皮質を含めた頭頂葉の皮質構造は保たれ、空胞変性、神経脱落および核萎縮像など異常所見を認めなかった(図5)。小脳半球皮質の分子層、Purkinje細胞層および顆粒層は保たれ、グリア反応などの異常所見を認めなかった(図6)。動眼神経核では神経脱落や核萎縮を認めなかった(図7)。また、頭頂葉および前頭葉、後頭葉、海馬、そして他の運動神経核を含む脳幹組織にも異常所見を認めず、TMS対照群と差異はなかった。TMS 群-II~IVもそれぞれ同様であった。

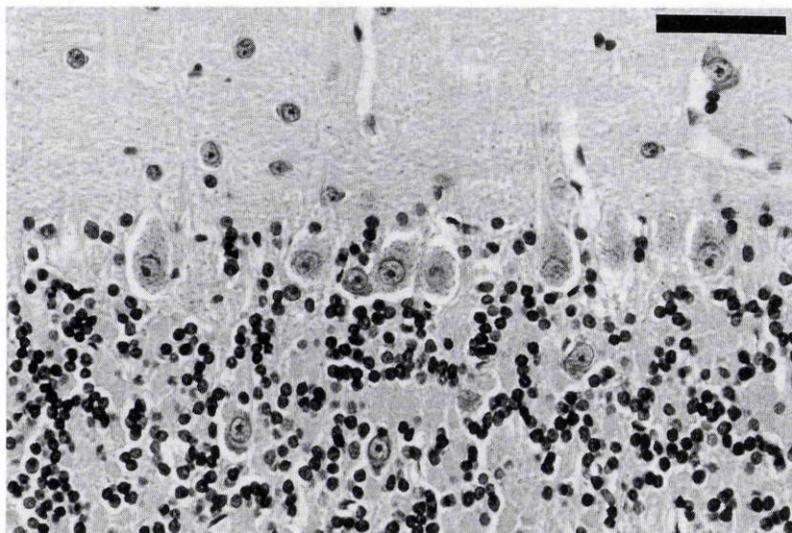


図 6 TMS 群-I の小脳皮質光学顕微鏡所見.

分子層, Purkinje 細胞層および顆粒層は保たれ, 異常所見を認めない(ヘマトキシリン・エオジン染色). パーは 50 μm

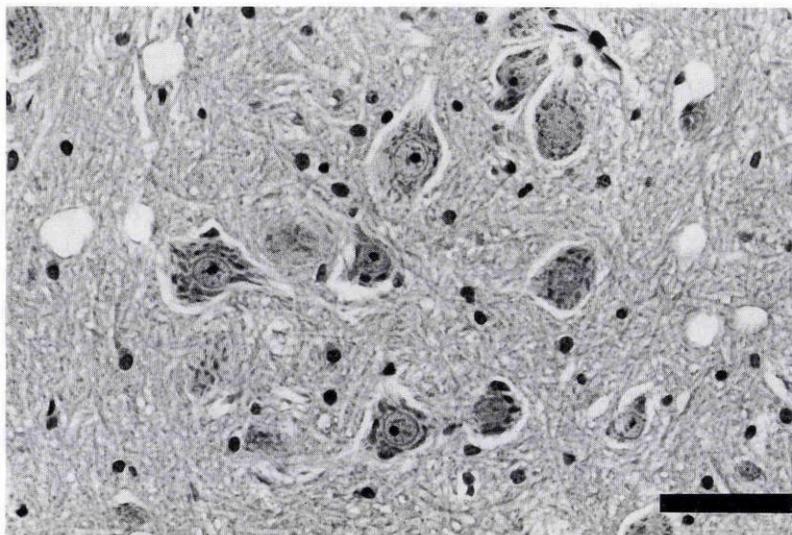


図 7 TMS 群-I の動眼神経核光学顕微鏡所見.

神経脱落や核萎縮を認めない(ヘマトキシリン・エオジン染色). パーは 50 μm

IV 考 按

TMS 法は神経一筋の検査法として, 神経科領域¹⁴⁾¹⁵⁾のみならず, 眼科領域においても視覚入力系や眼球運動系への応用^{4)~8)}が有望視されている. しかし, 急激な変動磁場を頭蓋外から与えると脳内に渦電流を発生するため, 安全性の検討は欠かせない. 今回, 8 の字コイルを用いた TMS の脳内組織に与える影響を調べる目的で, まず, 空気中における誘導電圧分布が白色家兎脳内においても適応できるかどうか, また, 刺激コイルによる磁場がどの程度到達するかを検討し, 続いて, 白色家兎に高刺激強度, かつ長期間にわたる TMS を与え, 病理組織学的検討を行った. その結果, 脳内誘導電圧は距離に影響されず, 対照誘導電圧とほぼ同等の結果が得られたため, 刺激コイ

ルによる磁場が頭蓋骨や皮膚により減衰せず脳内に到達する⁹⁾という確証を得た. これにより, 対照誘導電圧および前報⁹⁾における 8 の字コイルの空気中の誘導電圧分布が家兎脳内においても適応でき, 今回の家兎脳内においては bregma 直下の大脳皮質表層で最大誘導電圧を示し, 最大渦電流が流れると予想された. そこで, 刺激強度 2.4 tesla, 1 日平均刺激数 94~106 回, 総刺激期間 30~42 日, そして総刺激回数 5,000 回の TMS を与え, 少なくとも bregma 直下の大脳組織, さらに, その他の大脳組織, 小脳, 脳幹部への影響がないことを病理組織学的に明らかにした. これまでの病理組織学的検討については, ラット頭頂部に刺激強度 1.0 tesla で 0.1~0.5 Hz の連続性 TMS を 50 回および 100 回与えた報告¹⁶⁾¹⁷⁾や刺激強度 1.5 tesla で 900 回の TMS を与えた報告¹⁸⁾, あ

るいは家兎頭頂部に刺激強度 2.0 tesla で 1,000 回の TMS を与えた報告¹⁹⁾では、いずれも脳組織に異常所見を認めていない。さらに、Sgro ら²⁰⁾も刺激強度 3.4 tesla で 8 Hz の連続性 TMS を約 20 分間、計 10,000 回与え、脳組織に異常所見を認めなかったと報告している。これらは低刺激強度で低刺激頻度あるいは高刺激強度で低刺激頻度、さらに、高刺激強度で高刺激頻度、かつ短期間の TMS は安全であることを示したものである。しかし、Matsumiya ら²¹⁾は刺激強度 2.8 tesla で一度に 100 回以上の刺激頻度でラット脳皮質に空胞変性を生じると報告し、これまでの安全性に疑問を投げかけた。Sgro ら²⁰⁾の刺激条件は Matsumiya ら²¹⁾のそれ以上であり、我々の刺激条件もほぼ同等と考えられたため、病理組織学的に影響はないと判断できた。Matsumiya ら²¹⁾の成績と本実験との違いを考按すると、まず、刺激時の麻酔の有無および刺激終了から屠殺までの期間²⁰⁾²¹⁾が考えられる。本実験では麻酔を用いていないが、これは麻酔自体が脳組織を防御する可能性²⁰⁾を除去するためであった。また、本実験では刺激終了から病理組織標本作製に供するまでの期間を 1 日以内と短くした。

Matsumiya ら²¹⁾の実験で、空胞変性を生じた条件で刺激したラットには刺激終了後、最高 30 日の期間を設けたものもあった。したがって、我々の実験において、1 日の間に空胞変性が回復した²⁰⁾というよりも、もともと異常所見は存在しなかった可能性が高い。

一方、安全性のパラメーターとして Agnew ら²²⁾は脳表面の刺激電極における電流密度 ($\mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{ph}$) をあげた。ネコの脳表面に $20 \mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{ph}$ の電極を設置し、50 Hz、24 時間の連続性電気刺激を与え、脳組織に異常を認めなかった²³⁾が、 $40 \mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{ph}$ を超えると脳組織にグリオーシス、空胞変性、核濃染化、神経の脱落を生じたため、この値を超えるべきではないとした²²⁾。現段階の磁気刺激装置の電流密度は $1 \sim 10 \mu\text{C}/\text{cm}^2 \cdot \text{ph}$ ²⁰⁾²⁴⁾と電気刺激装置²²⁾²³⁾に比べ低い。さらに、本実験のコイル設置場所は脳組織により遠い頭蓋上であるため安全性はより高まると思われる。

以上から、少なくとも本実験の刺激条件は安全域と思われるが、神経科領域における運動領野、あるいは末梢運動神経への TMS による複合活動電位の記録に比べ、感覚視野、特に視覚中枢への TMS による視覚認知の抑制⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾や視覚マスキングの抑制²⁷⁾、また磁気閃光の誘発²⁸⁾には高刺激強度 (1.5~2.2 tesla) を必要とする。さらに、今後相当数の TMS を長期にわたって受ける例も出てくると予想されるため、より長い期間、強刺激強度の TMS を受けた場合の脳病理組織の検討が必要と思われる。TMS 法は、現在のところ、本邦において安全な方法として認知されている²⁹⁾が、頭蓋内組織を刺激する以上、全く安全とはいいきれない。したがって、TMS を行う場合、可能な限り低刺激強度、低刺激頻度を用いて検査間隔

を開けるべきと考える。今後、視覚に関連した機能局在などの解明のために、8 の字コイルは多用されると予想される。したがって、安全性の検討は今後も議論されるべきであろう。

稿を終えるに当たり、本研究に際し御指導と論文の御校閲を賜りました川崎医科大学眼科学教室田淵昭雄教授ならびに論文の御校閲を賜りました川崎医科大学神経病理学教室調輝男教授に深謝致します。また、実験の御指導を頂いた川崎医科大学眼科学教室川島幸夫講師に深謝いたします。

本論文の要旨は第 100 回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 11: 1106—1107, 1985.
- 2) 上野照剛, 田代龍美, 原田耕介: 逆直コイル対による神経及び筋の体外からの局所刺激について。日本応用磁気学会誌 12: 415—418, 1988.
- 3) 錦織修道: 経頭蓋的磁気刺激法の研究—第 1 報 磁気刺激コイルの特性について—。日眼会誌 100: 18—26, 1996.
- 4) Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L: Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 74: 458—462, 1989.
- 5) Beckers G, Zeki S: The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception. *Brain* 118: 49—60, 1995.
- 6) Müri RM, Hess CW, Meienberg O: Transcranial stimulation of the human frontal eye field by magnetic pulses. *Exp Brain Res* 86: 219—223, 1991.
- 7) 和中幸生, 三村 治, 岩崎嘉秀, 下奥 仁, 上野照剛, 松田鶴夫: 電磁刺激による外眼筋誘発筋電図。日本生体磁気学会誌 5: 246—247, 1992.
- 8) Oyachi H, Ohtsuka K: Transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex degrades accuracy of memory-guided saccades in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1441—1449, 1995.
- 9) Cadwell J: Optimizing magnetic stimulator design. *Electroenceph Clin Neurophysiol EEG Suppl* 43: 238—248, 1991.
- 10) Bridgers SL, Delaney RC: Transcranial magnetic stimulation: An assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 39: 417—419, 1989.
- 11) Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al: Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 89: 120—130, 1993.
- 12) Dressler D, Voth E, Feldmann M, Benecke R: Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography. *Neurosci Lett*, 119: 153—155, 1990.

- 13) Hamano T, Kaji R, Fukuyama H, Sadato N, Kimura J: Lack of prolonged cerebral blood flow change after transcranial magnetic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 89: 207—210, 1993.
- 14) Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA: Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: An introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20: 100—109, 1987.
- 15) Mills KR, Boniface SJ, Schubert M: Magnetic brain stimulation with a double coil: The importance of coil orientation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 85: 17—21, 1992.
- 16) 眞野行生, 舟川 格, 中室卓也, 高柳哲也, 松井京子: 脳へのパルス磁気刺激に関する行動, 生化学および病理学的検討. *臨床神経* 29: 982—987, 1989.
- 17) 船橋利理, 桑田俊和, 小倉光博, 中 大輔, 駒井則彦, 上野照剛: 逆直コイルを用いたラット大脳磁気刺激による脳波・アセチルコリン含量・組織学的変化について. *脳神経外科速報* 1: 39—43, 1991.
- 18) 山本隆充, 中村三郎, 坪川孝志, 那 儉, 平川晃康, 片山容一: 電磁刺激装置(Magstim-Model 200)の安全性—Part I, 実験的検討—. *日大医誌* 49: 619—625, 1990.
- 19) Counter SA: Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 89: 341—348, 1993.
- 20) Sgro JA, Ghatak NR, Stanton PC, Emerson RG, Blair R: Repetitive high magnetic field stimulation: The effect upon rat brain. *Electroenceph Clin Neurophysiol EEG Suppl* 43: 180—185, 1991.
- 21) Matsumiya Y, Yamamoto T, Yarita M, Miyachi S, Kling JW: Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produce cortical damage in rats. *J Clin Neurophysiol* 9: 278—287, 1992.
- 22) Agnew WF, McCreery DB: Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 20: 143—147, 1987.
- 23) Agnew WF, Yuen TGH, McCreery DB: Morphologic changes after prolonged electrical stimulation of the cat's cortex at defined charge densities. *Exp Neurol* 79: 397—411, 1983.
- 24) Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A: Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia* 33: 504—508, 1992.
- 25) Masur H, Papke K, Oberwittler C: Suppression of visual perception by transcranial magnetic stimulation—Experimental findings in healthy subjects and patients with optic neuritis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 86: 259—267, 1993.
- 26) Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco RQ, Cracco JB, Somasundaram M, Rothwell JC, et al: The polarity of the induced electric field influences magnetic coil inhibition of human visual cortex: Implications for the site of excitation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 93: 21—26, 1994.
- 27) Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L: Unmasking human visual perception with the magnetic coil and its relationship to hemispheric asymmetry. *Brain Res* 605: 312—316, 1993.
- 28) Meyer B-U, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R: Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: Influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroenceph Clin Neurophysiol EEG Suppl* 43: 121—134, 1991.
- 29) 木村 淳, 眞野行生, 宇川義一, 梶 龍児, 加藤元博, 河村弘庸, 他: 磁気刺激法に関する委員会報告. 磁気刺激法の安全性について—第1報—. *脳波筋電図* 21: 76—78, 1993.