

# パニック障害の安静時及び光刺激中の定量脳波学的研究 未服薬者及び服薬患者の所見から

|       |                                                                                             |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/4500">http://hdl.handle.net/2297/4500</a>               |

## パニック障害の安静時および光刺激中の定量脳波学的研究

## ー未服薬者および服薬患者の所見からー

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学

(旧講座名：神経精神医学)

(主任：越野好文教授)

木 谷 知 一

パニック障害(panic disorder, PD)患者の安静時および光刺激中脳波を定量解析により検討した。PD患者は精神障害の診断と統計の手引第4版(diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition, DSM-IV)の診断基準を満たす未服薬の18例(男性9例, 女性9例)で,  $\bar{x} \pm SD$ は $31.5 \pm 9.4$ 歳であった。年齢・性をマッチさせた健常成人18例およびベンゾジアゼピン系薬剤内服中のPD患者18例と比較した。14部位より記録した脳波を高速フーリエ変換法によりパワースペクトル解析し, 周波数帯域ごとの絶対パワーを求めた。光刺激は5, 10および15Hzの頻度で閉瞼時に施行した。安静時脳波では, 健常人と比較し未服薬PD群の $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ 2パワーの方が高値であった。部位的には, 後頭部にて $\alpha$ 2パワーが高値であり,  $\alpha$ 波の後頭優位性がより著明であった。さらに全般的な $\theta$ パワー, 前側頭部での $\delta$ パワーも高値であった。服薬PD群は, 未服薬PD群と比較し $\delta$ ,  $\theta$ 帯域のパワーが低値であった。光刺激中脳波は, 健常人と比較し未服薬PD群では5Hzの光刺激に対応する $\theta$ 帯域(4.8~5.2Hz)のパワーが高値であった。服薬PD群では, 未服薬PD群と比較し, 5Hzの光刺激に対応する $\theta$ 帯域(4.8~5.2Hz)で低値であった。STAI(State-Trait Anxiety Inventory: 状態-特性不安尺度)の特性不安尺度と脳波パワー値の間に, 未服薬PD群では有意な相関はなかったが, 服薬PD群では安静時脳波における $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ 帯域パワー値および, 10Hzの光刺激に対応する $\alpha$ 帯域(9.8~10.2Hz), 15Hzの光刺激に対応する $\beta$ 帯域(14.8~15.2Hz)で正の相関がみられた。以上, 脳波の定量解析により, PDでは安静時脳波, 光刺激中脳波のパワーに異常がみられ, 中枢神経系の機能異常の存在が示唆された。ベンゾジアゼピン系薬剤内服による脳波変化もPD患者では健常人の場合と異なることが示唆され, GABA系の障害の存在が考えられた。

**Key words** Panic disorder, Electroencephalogram, photic stimulation, quantitative analysis, Benzodiazepine

パニック障害(panic disorder, PD)は, パニック発作を特徴とする疾患である。パニック発作とは極めて強い不安状態の発作で, 恐怖感, 不快感とともに動悸, 発汗など多彩な身体症状を伴う。パニック発作の間欠期に, また発作が起きはしないかと恐れる不安(予期不安)やパニック発作が起こった時そこから逃れられないのではないかと心配し, そのような場所や状況を恐れ避ける症状(広場恐怖と回避行動)を生じてくることが多い。PDと大うつ病が共存する率も高い<sup>1)</sup>。PDが遷延化すると患者のQOLは著しく低下する<sup>2)</sup>。

PDは, 1980年に発行されたアメリカ精神医学会の精神障害の診断と統計の手引第3版(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-III<sup>3)</sup>)で公式の診断基準としてとりあげられ, 以降数多くの神経生理学的研究が行われてきた。特に発作は動悸, 発汗, 振戦などの自律神経系の症状を伴うことから,

血圧変化, 心電図, 皮膚電気伝導, 筋電図を用いた自律神経機能が検討されてきている。パニック発作時に心拍数や皮膚電気伝導の増加が見られたという報告があるが, 発作間欠期には末梢での生理学的異常は少ない<sup>4)</sup>。中枢神経系機能についてはCT, MRI, PET(positron emission tomography), SPECT(single photon emission computed tomography)等の脳画像研究に比べ脳波研究は少ない。特に脳波上の誘発反応の一つで点滅光刺激に同調して出現する光駆動反応を調べた研究は未だない。光刺激は日常の脳波検査で主にてんかん性発作波の誘発を目的として施行されている。しかし, 統合失調症<sup>5)</sup>やアルツハイマー型痴呆<sup>6)</sup>においても光駆動反応の異常が報告されており, 光刺激中脳波の定量解析が中枢神経系の機能異常を同定するための有用な指標であることが示されている。

PDに有効な薬剤の一つであるベンゾジアゼピン系抗不安薬

平成15年10月29日受付, 平成15年12月12日受理

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; DSM, diagnostic and statistical manual of mental disorders; fMRI, functional MRI; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; PD, panic disorder; PET, positron emission tomography; SPECT, single photon emission computed tomography; STAI, State-Trait Anxiety Inventory

は、脳波の速波化を生じることが知られている<sup>7)</sup>。受診後間もなく薬物療法が開始されることも多く、抗不安薬によるPD患者の脳波変化は、PDの脳波を縦断的に検討していく上で、重要な知見であると思われるが、今までほとんど報告がない。

本研究では、PDの中樞神経系機能を明らかにするため、未服薬患者の安静時および光刺激中脳波のパワー値を健常人と比較した。さらに今後の継時的な研究への前段階として、抗不安薬を内服中のPD患者の脳波定量解析も行った。

## 対象及び方法

### I. 対象

対象は、金沢大学医学部附属病院神経科精神科を受診し、精神障害の診断と統計の手引第4版DSM-IV<sup>®</sup>の広場恐怖を伴わないパニック障害、あるいは広場恐怖を伴うパニック障害の診断基準を満たした患者で、来院時未服薬であった18例(以下未服薬PD群とする)、来院時ベンゾジアゼピン系薬剤のみを服薬していた18例(以下服薬PD群とする)である。対照群は、神経精神医学的疾患の既往歴がない健常成人18例(以下健常群とする)である。未服薬PD群、服薬PD群および健常群の3群は年齢と性別に有意差はなく、各群とも男性9例、女性9例、 $\bar{x} \pm SD$ は、未服薬PD群が $31.5 \pm 9.4$ 歳、服薬PD群が $32.9 \pm 9.1$ 歳、そして健常群が $31.2 \pm 10.5$ 歳であった。未服薬PD群および健常群は、向精神薬、脳循環代謝改善薬などの中枢神経系に影響を与える薬剤を服用していなかった。服薬PD群における服用薬剤はアルプラゾラムが14例、ロフラゼパムが6例、ジアゼパム、エチゾラム、クララゼパム、プロマゼパム、トリアゾラムが各1例ずつであった(併用を含む)。各群ともに全例右利きであった。

パニック発作のDSM-III-Rの重症度分類に基づく重症度は未服薬PD群では軽症6例、中等症4例、重症7例および部分寛解1例で、服薬PD群では軽症7例、中等症5例および重症6例であった。広場恐怖的回避の重症度は、未服薬PD群では18例中13例が広場恐怖を伴っており軽症7例、中等症4例および重症2例で、服薬PD群では18例中16例が広場恐怖を伴っており軽症4例、中等症8例および重症4例であった。未服薬PD群、服薬PD群の2群間で、パニック発作の重症度、広場恐怖的回避の重症度分布は、分割表分析で有意差はなかった(パニック発作の重症度分布の $\chi^2$ 値=1.265,  $\chi^2 p$ 値=0.736。広場恐怖的回避の重症度分布の $\chi^2$ 値=4.104,  $\chi^2 p$ 値=0.250。)。PD患者の不安の強さを、不安尺度のSTAI(State-Trait Anxiety Inventory: 状態-特性不安尺度)<sup>8)</sup>で測定した。STAIは状態不安尺度と特性不安尺度に分かれ、状態不安尺度は個人がその時おかれた生活条件により変化する一時的な情緒状態を反映し、特性不安尺度は不安状態の経験に対する個人の反応傾向を示し、比較的安定した個人の性格傾向を反映する<sup>9)</sup>。本研究では、未服薬PD群、服薬PD群それぞれ18例中16例に施行可能であった。PD患者固有の反応傾向について検討するため、特性不安項目のみを行った。特性不安尺度の得点は20点から80点の間に分布し男性では44点以上、女性では45点以上で強い不安と評価される。本研究での平均得点( $\pm SD$ )は、未服薬PD群が $51.3 \pm 12.7$ 点、服薬PD群が $54.7 \pm 12.6$ 点であった。本研究は金沢大学医学部等医の倫理委員会の承認を得て行われた。被験者に研究の内容及意義を説明し同意を得た後に、脳波検査と日本版STAI(三京房発行)を施行した。

### II. 方法

#### 1. 脳波記録

国際電極配置法(10-20法)に従って電極を装着し、両側耳梁の電極を連結して基準電極とした。脳波は多用型脳波計EEG-4418(日本光電、東京)を用いて記録し、T3, T4, Fz, Cz, Pzを除く14部位(Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, C3, C4, P3, P4, T5, T6, O1, O2)より導出した。両外眼角の1cm外方に眼球運動記録用の電極、前額部にはアース用の電極をおいた。脳波の記録条件は時定数を0.1秒、ハイカットフィルターを60Hzに固定し、閏電極の接地抵抗は10K $\Omega$ 以下に保った。眼球運動は時定数を1秒として記録した。脳波検査は暗くしたシールドルーム内で臥位にて施行した。安静開眼状態で10分間の脳波を記録した。被験者の状態をモニターカメラで観察し、眠気がある場合には開閉瞼させ覚醒を保つように指示した。

10分間の安静時脳波記録後に光刺激を行った。光刺激は輝度5023cd/m<sup>2</sup>、刺激頻度5、10および15Hzの白色点滅刺激を用い、眼前25cmに設置したストロボスコープにより各刺激頻度ごとに30秒間開瞼時に呈示した。安静時脳波と同様に覚醒を保つように指示し、眠気がある場合には再検査を行った。すべての脳波データを紙記録で保存するとともに、脳波ファイリングシステムEF1000(NECメディカルシステムズ、東京)により光磁気ディスクに収録した。

#### 2. 脳波定量分析

光磁気ディスクに収録した脳波を再生し、波形解析プログラムHyper Wave 2.1(キッセイコムテック、長野)を用いて解析した。この際、体動、眼球運動、筋電図などのアーチファクトの混入部分および眠気のある部分を視覚的に判定し、解析より除外した。安静時脳波の基礎活動については、5秒間を1エポックとし、8エポック(計40秒間)の記録をA/D変換するとともに高速フーリエ変換をし、パワー値を算出した。次にこのパワーを $\delta$ 帯域(2~4Hz)、 $\theta$ 帯域(4~8Hz)、 $\alpha$ 1帯域(8~9Hz)、 $\alpha$ 2帯域(9~10Hz)、 $\alpha$ 3帯域(10~13Hz)および $\beta$ 帯域(13~20Hz)の6周波数帯域に区分し、各導出、各帯域毎に絶対パワー値を求めた。

光刺激中脳波については、1エポックを5秒間とし、4エポック(計20秒間)の記録から安静時脳波と同様の方法でパワー値を算出した。アーチファクトや眠気のある部分、および光刺激直後の脳波記録には瞬きや皮膚電気反応が混入しやすいため、刺激開始後2秒間は解析より除外した。解析帯域の設定はすでに報告されている方法<sup>9)</sup>に準じて行い、5Hzの光刺激中脳波については刺激頻度を中心とした4.8~5.2Hzの $\theta$ 帯域を解析した。同様に10および15Hzの光刺激については、各々9.8~10.2Hzの $\alpha$ 帯域および14.8~15.2Hzの $\beta$ 帯域を解析し、各帯域毎に絶対パワー値を求めた。

#### 3. 統計学的処理

安静時および光刺激中定量脳波は、各周波数帯域毎に算出した絶対パワー値を対数変換し正規分布化した。未服薬PD群、服薬PD群および健常群の3分類群における絶対パワー値の違いを評価するため、各周波数帯域毎に分類群と導出を2要因として二元配置分散分析(two-way analysis of variance, ANOVA)を行い、分類群間の有意差と分類群、導出の2要因間における交互作用の有意差を検定した。P値の危険率0.05未満を有意とした。成績の数値は平均 $\pm$ 標準誤差(SEM)で表示した。絶対パワー値とSTAIスコアとの相関は、Spearman 順位相関係数(Spearman rank correlation coefficient)を用いて検定した。

Table 1. Demographics

|                                       | Control (n=18) | Drug-naïve PD (n=18) | PD with drugs (n=18) |
|---------------------------------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Sex                                   |                |                      |                      |
| male / female                         | 9 / 9          | 9 / 9                | 9 / 9                |
| Age                                   |                |                      |                      |
| $\bar{X}(\text{year}) \pm \text{SD}$  | —              | 31.5 $\pm$ 9.4       | 32.9 $\pm$ 9.1       |
| Duration of illness                   |                |                      |                      |
| $\bar{X}(\text{month}) \pm \text{SD}$ | —              | 50.5 $\pm$ 65.6      | 26.0 $\pm$ 33.2      |
| Current severity of attacks           |                |                      |                      |
| mild / moderate / severe              | —              | 7 / 4 / 7            | 7 / 5 / 6            |
| Agoraphobia                           |                |                      |                      |
| with / without                        | —              | 13 / 5               | 16 / 2               |
| STAI - trait score                    |                |                      |                      |
| $\bar{X} \pm \text{SD}$               | —              | 51.3 $\pm$ 12.7      | 54.7 $\pm$ 12.6      |

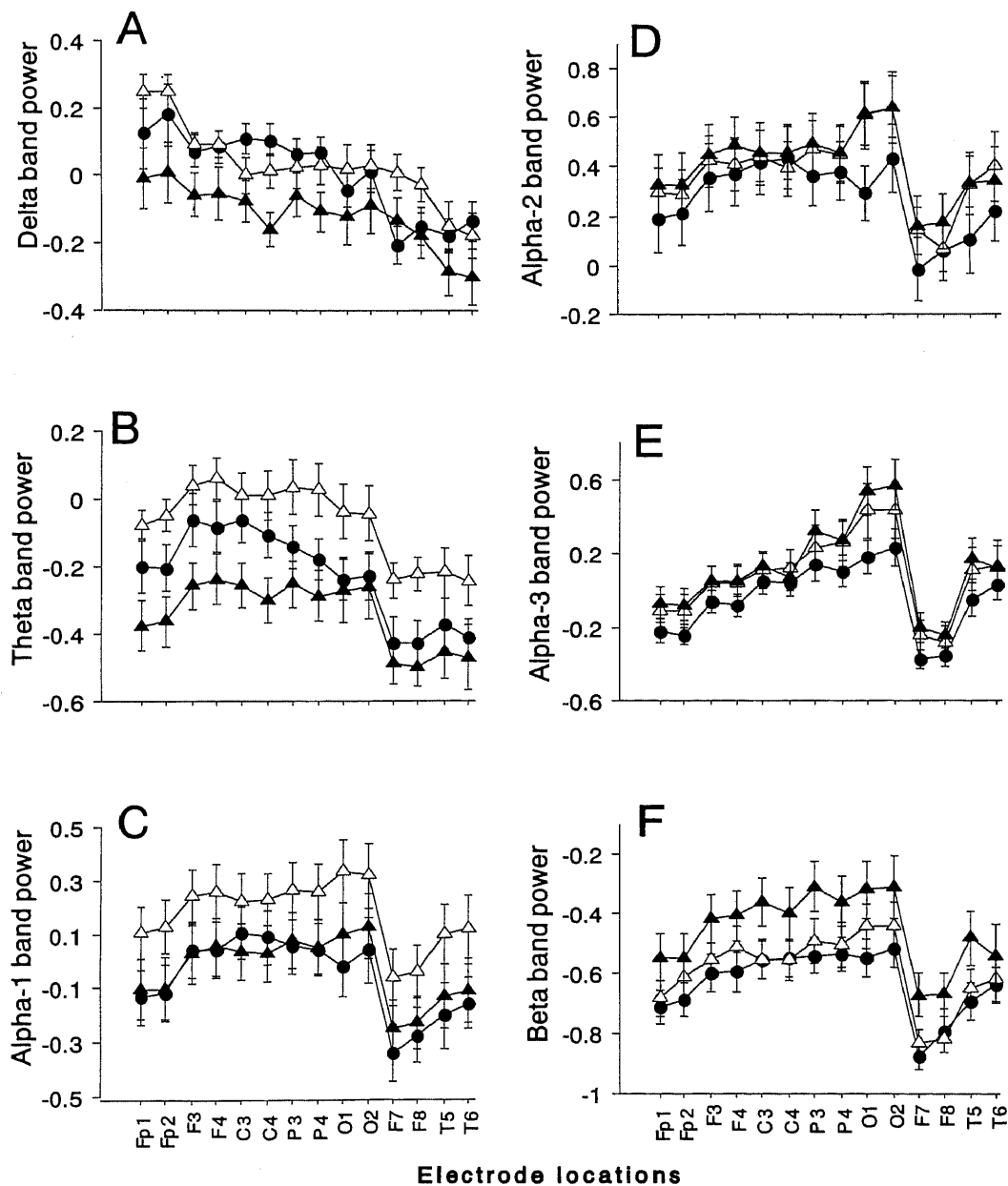


Fig. 1. Absolute power of electroencephalogram (EEG) in the resting state for 6 frequency bands in controls (●), drug-naïve PD patients (△) and PD patients with drugs (▲). (A) Delta (2-4Hz). (B) Theta (4-8Hz). (C) Alpha-1 (8-9Hz). (D) Alpha-2 (9-10Hz). (E) Alpha-3 (10-13Hz). (F) Beta (13-20Hz). Values are  $\bar{X} \pm \text{SEM}$  of log-transformed absolute power values ( $n=18$  in each group). Fp1, left frontal pole; Fp2, right frontal pole; F7, left anterior temporal; F8, right anterior temporal; F3, left frontal; F4, right frontal; C3, left central; C4, right central; P3, left parietal; P4, right parietal; T5, left temporal; T6, right temporal; O1, left occipital; O2, right occipital.

Table 2. Statistical analysis of absolute power of EEG in the PD patients

|         | Mean power |               |               | PD vs control |         | Interaction |         |
|---------|------------|---------------|---------------|---------------|---------|-------------|---------|
|         | Control    | Drug-naïve PD | PD with drugs | F value       | P value | F value     | P value |
| Delta   | 0.008      | 0.032         | -0.115        | 2.263         | NS      | 1.953       | 0.0033  |
| Theta   | -0.224     | -0.067        | -0.341        | 4.409         | 0.0171  | 1.253       | NS      |
| Alpha 1 | -0.060     | 0.176         | -0.032        | 1.586         | NS      | 1.156       | NS      |
| Alpha 2 | 0.274      | 0.383         | 0.530         | 0.383         | NS      | 1.706       | 0.0163  |
| Alpha 3 | -0.045     | 0.082         | 0.121         | 0.962         | NS      | 1.223       | NS      |
| Beta    | -0.632     | -0.593        | -0.455        | 2.013         | NS      | 0.710       | NS      |
| 5HzPS   | 0.215      | 0.240         | -0.005        | 5.668         | 0.006   | 2.299       | 0.0003  |
| 10HzPS  | 0.568      | 0.784         | 0.729         | 1.175         | NS      | 0.741       | NS      |
| 15HzPS  | -0.220     | -0.021        | 0.020         | 2.506         | NS      | 0.417       | NS      |

Repeated measure ANOVA.

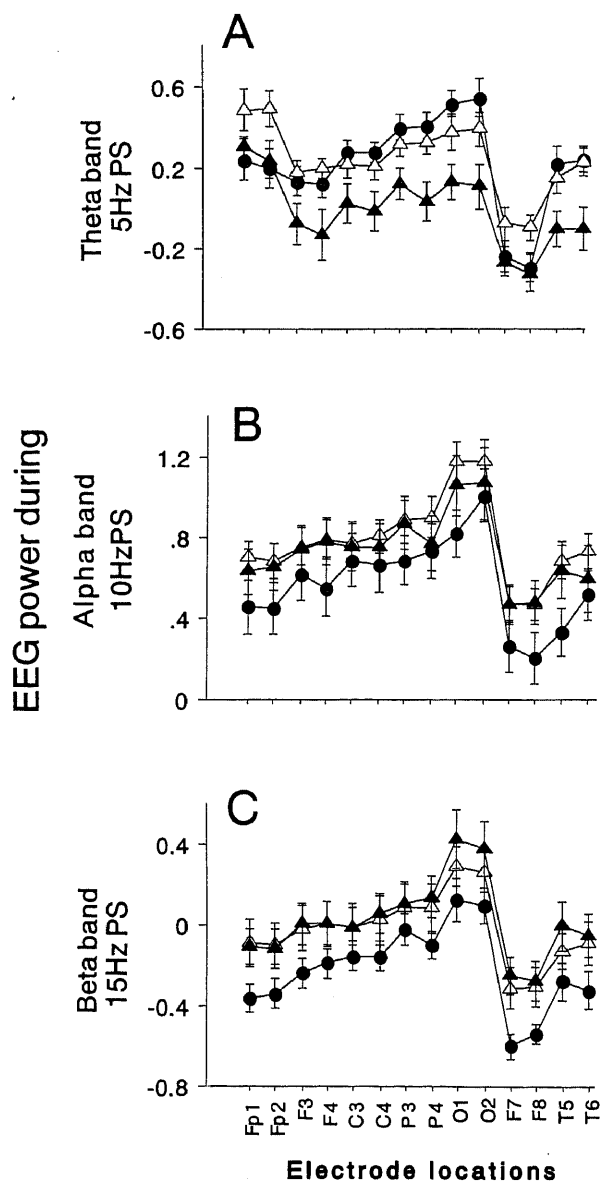


Fig.2. Absolute power of EEG recorded during photic stimulation (PS) in controls (●), drug-naïve PD patients (△) and PD patients with drugs (▲). (A) Theta band power (4.8-5.2Hz) corresponding to 5Hz PS. (B) Alpha band power (9.8-10.2Hz) corresponding to 10Hz PS. (C) Beta band power (14.8-15.2Hz) corresponding to 15Hz PS. Values are  $\bar{x} \pm \text{SEM}$  of log-transformed absolute power values ( $n=18$  in each group).

## 成 績

### I. 安静時脳波の絶対パワー

図1に安静覚醒時脳波における未服薬PD群, 服薬PD群および健常群の対数変換した絶対パワーの平均値( $\pm \text{SEM}$ )を示す。各周波数帯域別に行ったANOVAによる統計学的検討の結果(表2),  $\theta$ 帯域で群間に有意差を認めた( $\theta$ 帯域,  $F=4.409$ ,  $p=0.0171$ )。 $\delta$ および $\alpha$ 2帯域において群間と導出の交互作用を認めた( $\delta$ 帯域,  $F=1.953$ ,  $p=0.0033$ ;  $\alpha$ 2帯域,  $F=1.706$ ,  $p=0.0163$ )。各部位別に検討すると,  $\theta$ 帯域では, すべての誘導で未服薬PD群が他の2群よりパワー値が高値であった。またFp1, Fp2, F3, F4, C3, C4の誘導で服薬PD群が, 他の2群よりパワー値が低値であった。 $\delta$ 帯域ではF7, F8の誘導で未服薬PD群が他の2群よりパワー値が高値で, 加えてFp1, Fp2, F3, F4, C4, P4の誘導で, 服薬PD群が他の2群よりパワー値が低値だったことが交互作用の原因になっていると思われる。 $\alpha$ 2帯域ではO1の誘導で服薬PD群および未服薬PD群が健常群よりパワー値が高く, 交互作用の原因になっていると思われる。

### II. 光刺激中脳波の絶対パワー

図2に光刺激中脳波における未服薬PD群, 服薬PD群および健常群の対数変換した絶対パワーの平均値( $\pm \text{SEM}$ )を示す。各周波数帯域別に行ったANOVAによる統計学的検討の結果では, 5Hzの光刺激に対応する $\theta$ 帯域(4.8~5.2Hz)で群間に有意差を認め( $F=5.668$ ,  $p=0.006$ )。かつ群間と導出の交互作用も認めた( $F=2.299$ ,  $p=0.0003$ )。部位別では, Fp1, Fp2, F7, F8の誘導で未服薬PD群が他の2群よりパワー値が高値で, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T5, T6の誘導で服薬PD群が他の2群よりパワー値が低値であった。

### III. 脳波パワーとSTAIの特性不安尺度との相関

安静時および光刺激時脳波パワーと特性不安尺度との相関を表3, 4に示す。未服薬PD群では安静時, 光刺激時ともに散発的に有意な相関関係を認めるのみであった(表3)。一方で服薬PD群では, 安静時は $\theta$ ,  $\alpha$ 2および $\alpha$ 3帯域においてほとんどの導出部位でパワー値と特性不安尺度との間に正の相関を認めた。同様に $\alpha$ 1および $\beta$ 帯域についても表4に示す多くの部位で特性不安尺度との間に正の相関を認めたが,  $\delta$ 帯域で相関のある部位は少なかった。光刺激中脳波では, 10Hzの光刺激に対応する $\alpha$ 帯域においてほとんどの導出部位でパワー値と特性不安尺度との間に正の相関を認めた。15Hzの光刺激に対応する $\beta$ 帯域でも表4に示す部位において正の相関を認めた。

Table 3. Rank correlations between STAI-trait score and log-transformed band power of drug-naïve Patients

|         | Fp1 | Fp2 | F3 | F4 | C3    | C4    | P3 | P4 | O1 | O2    | F7 | F8    | T5 | T6    |
|---------|-----|-----|----|----|-------|-------|----|----|----|-------|----|-------|----|-------|
| Delta   | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —     | —  | —     | —  | —     |
| Theta   | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —     | —  | —     | —  | —     |
| Alpha 1 | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —     | —  | —     | —  | —     |
| Alpha 2 | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —     | —  | —     | —  | —     |
| Alpha 3 | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —     | —  | —     | —  | —     |
| Beta    | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —     | —  | —0.64 | —  | —0.53 |
| 5HzPS   | —   | —   | —  | —  | —0.71 | —0.66 | —  | —  | —  | —     | —  | —     | —  | —     |
| 10HzPS  | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —0.52 | —  | —     | —  | —     |
| 15HzPS  | —   | —   | —  | —  | —     | —     | —  | —  | —  | —     | —  | —     | —  | —     |

Significance was determined by the Spearman rank correlation coefficient test.  
 $p < 0.05$ . (n=18).

Table 4. Rank correlations between STAI-trait score and log-transformed band power of patients with benzodiazepine

|         | Fp1  | Fp2  | F3   | F4   | C3   | C4   | P3   | P4   | O1   | O2   | F7   | F8    | T5   | T6   |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|
| Delta   | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | 0.60 | —    | —     | 0.53 | —    |
| Theta   | 0.55 | 0.61 | 0.56 | 0.58 | 0.61 | 0.60 | 0.66 | 0.63 | 0.55 | 0.73 | —    | 0.52  | 0.58 | 0.56 |
| Alpha 1 | —    | 0.52 | —    | 0.53 | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | 0.52  | 0.54 | 0.56 |
| Alpha 2 | 0.55 | 0.55 | 0.58 | 0.57 | 0.55 | 0.54 | 0.56 | —    | 0.58 | 0.52 | 0.59 | 0.60  | 0.59 | 0.52 |
| Alpha 3 | 0.53 | 0.55 | 0.58 | 0.55 | 0.60 | 0.52 | 0.57 | —    | 0.70 | 0.60 | —    | —     | 0.60 | 0.58 |
| Beta    | 0.55 | —    | —    | —    | 0.60 | 0.53 | 0.63 | 0.60 | —    | 0.60 | —    | —0.64 | —    | 0.59 |
| 5HzPS   | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —     | —    | —    |
| 10HzPS  | 0.52 | 0.55 | 0.51 | 0.52 | —    | —    | 0.59 | 0.52 | 0.56 | 0.53 | 0.51 | 0.59  | —    | —    |
| 15HzPS  | —    | —    | —    | —    | —    | —    | 0.52 | 0.51 | 0.68 | 0.60 | —    | —     | 0.59 | 0.61 |

Significance was determined by the Spearman rank correlation coefficient test.  
 $p < 0.05$ . (n=18).

## 考 察

突発的に生じる自律神経発作が症状の中心であるパニック障害は生物学的基盤が想定されており、脳機能病態に関しても機能画像を用いた研究や神経生理学的な研究が行われている。機能画像では、CT、MRI、SPECT、PETおよびfMRI(functional MRI)を用いた研究がある。CT研究ではPD患者の27%に脳室・脳比の拡大<sup>14)</sup>がみられたという。またMRI研究ではCTより高い画像解像度を生かし、より詳細な検討がされ、側頭葉の萎縮や信号強度の異常<sup>15)</sup>や左海馬傍回の萎縮<sup>16)</sup>など側頭葉の異常が報告されている。機能的な異常としては、SPECT研究で安静時における下前頭回血流の左右差、左後頭葉の血流増加、両側海馬領域の血流減少が報告<sup>17)</sup>されている。さらにPET研究では、海馬傍回の血流量と脳内酸素代謝の右に高い左右差<sup>18)</sup>、海馬での脳糖代謝率の左右差、左下頭頂小葉と帯状回前部での代謝率の減少、あるいは眼窩内側前頭葉での代謝率増加が報告<sup>19)</sup>され、側頭葉に加えて、より広範な中枢神経系の機能異常の存在が考えられている。さらにPDの脳高次機能については、fMRI研究で恐怖を想起させる言葉刺激に対し左帯状回と左中前頭回で高信号を示し、恐怖関連刺激の記憶過程の障害が想定されている<sup>20)</sup>。PDの中枢神経系機能は、神経生理学的に事象関連電位や脳波を用いて研究されている。事象関連電位は、課題の知覚、認知、判断といった一連の情報処理過程における高次精神機能を反映する内因性の脳電位である。不安傾向が強くなると注意力が低下し、情報処理過程機能が乱れ、電位の振幅が低下する

と考えられている。ところがPDでは以前にP300成分の潜時の短縮<sup>21)</sup>や振幅の増大<sup>22)</sup>が報告されたが、その後は報告も少なく充分な検討はなされていない。脳波研究ではPDの疾患概念が確立する以前から、神経症者に対し周波数分析が行われ、 $\beta$ 波の出現率が正常者より大きいことや<sup>23)</sup> $\beta$ 波と $\theta$ 波の出現率が大きく $\alpha$ 波のそれは小さいとの報告<sup>24)</sup>がある。本研究は、PD患者の脳波の定量解析を用いて、PDの中枢神経系への関与を明らかにすることを試みた。

未服薬PD患者の安静時脳波活動は健常群と比較して、 $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 2帯域での絶対パワーが高値であった。Knottら<sup>25)</sup>は、健常人に比し、PD患者での $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 帯域でのパワー高値、 $\beta$ 帯域でのパワー低値を報告し、斉藤ら<sup>26)</sup>はPDでの徐波(3.5～7.5Hz)、低域 $\alpha$ 波(7.5～9.5Hz)、低中域速波(14.0～26.6Hz)のパワー高値を報告している。本研究では、 $\beta$ 帯域でのパワーは健常群との間に有意差を認めなかったが、その他の帯域ではKnottら<sup>25)</sup>や斉藤ら<sup>26)</sup>と同じ結果であった。不安状態では $\alpha$ 波の減衰、低振幅 $\beta$ 波の増加<sup>27)</sup>が認められるが、今回得られたPDでの $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ パワー高値はこれら不安状態時の脳波所見とは異なり、PDに特有の中枢神経系の機能障害を反映した所見である可能性が考えられる。

未服薬PD患者では $\alpha$ 2帯域のパワーが高値であった。 $\alpha$ 波は安静時の閉眼時に選択的に出現し、外的刺激等による覚醒水準の上昇時には $\alpha$ パワーは低下する。慢性的なストレスは安静時の $\alpha$ 波出現量の減少に関連している<sup>28)</sup>。それに対し、健常人に不安惹起刺激を急性のストレスとして与えると刺激により $\alpha$ 波

の出現量が増加傾向を示す<sup>29,27)</sup>。またNowakら<sup>28)</sup>は不安が高い群では、低い群に比べ音刺激で $\alpha$ 波増加がより顕著であったという。Darrow<sup>29)</sup>は、脳波記録を皮膚電気反射、心拍数、血圧測定と同時に行い、交感神経系優位となった後、8~10Hzの $\alpha$ 波が著明に増加したことから $\alpha$ 波が自律神経系の皮質性調節を反映すると指摘している。これらの報告を総合すると、 $\alpha$ パワー高値は急性に生じる不安と関連しており、PDのパニック発作との関連が示唆される。

次に未服薬PD群での $\theta$ 帯域のパワー高値について考える。ヒトの $\theta$ 波の発生機構の研究は少なく、不明な点が多いが、ラットを用いた実験から海馬が $\theta$ 波の主な発生源であると推定されている<sup>30)</sup>。イヌでは、条件刺激によって海馬と前頭前野との間の $\theta$ 帯域コヒーレンスが増加し<sup>31)</sup>、 $\theta$ 波の発生に皮質と海馬の相互作用が関連していることが示されている。ヒトでも、てんかん患者の深部脳波で海馬に $\theta$ 波が優位なこと<sup>32)</sup>や記憶機能と関連している海馬の情報記憶時には皮質の $\theta$ パワー増加が認められており<sup>33)</sup>、 $\theta$ 波の発生には海馬の関与が推察される。脳画像研究では、PD患者で両側海馬領域の血流低下を示すSPECT研究<sup>14)</sup>や海馬での糖代謝に左右差があるというPET研究<sup>10)</sup>があり、これらの報告を考え合わせるとPDの $\theta$ パワー高値は、海馬の機能異常と関連していると思われる。Gormanら<sup>34)</sup>は恐怖条件付けストレスを不安の動物モデルとし、パニック発作が繰り返すため、発作がおこりそうな場所を避けるPDとの類似性を指摘している。すなわち、扁桃体を中心とし、海馬、内側前頭前野、視床背内側核、中脳中心灰白質へ投射する条件恐怖の神経回路網の存在をPDにおいて想定した。そして、恐怖条件付けの情動記憶の固定化に関与する海馬はパニック発作がおこりそうな場所を避ける回避行動との関連が強いと考えた。今後、治療による回避行動の改善前後での $\theta$ パワーの変化を検討することで、海馬、扁桃体を含めたPDの病態に新たな知見が得られる可能性がある。

PD患者のF7、F8の側頭前部で $\delta$ パワーが高値であった。通常 $\delta$ 波は眠気の強い状態や睡眠時に増加し、安静時における $\delta$ パワー高値は脳の機能不全を意味する。部位的に脳波電極上の部位とは正確に一致しないが、PDで下前頭回のSPECT血流量に左右差が認められており<sup>14)</sup>、今回のF7、F8での $\delta$ パワー高値はPDの前頭葉における電気生理学的活動の低下を示唆すると考えられる。しかし、同部位は脳波上眼球運動が混入しやすい部位でありさらなる検討が必要である。

次に光刺激中脳波についてみると、PD患者は健常群と比較して5Hz光刺激に対応する $\theta$ 帯域(4.8~5.2Hz)においてのみ有意に高値であった。これまでPD患者を対象とした光駆動反応の研究はないが、不安状態と光駆動反応との関連について、矢幅<sup>25)</sup>は神経症者に1~32Hzまでの光刺激を用い、不安状態群では $\theta$ 帯域から $\beta$ 帯域の反応は強迫状態群、神経衰弱状態群、ヒステリー状態群、離人状態群に比べ低値をとり、特に $\alpha$ 帯域における反応は統計的に有意に低値であるとしている。神経症性不安には、漠然として長く続く対象のはっきりしない不安である浮動性不安、突然に強い不安に襲われる不安発作および発作がまたおこるのではないかと恐れる予期不安の3つの構成要素がある<sup>35)</sup>。矢幅<sup>25)</sup>の研究では、不安状態群は不安発作と予期不安の存在を必要条件としており、対象の中にはDSM-IVのPDの診断基準をみたす者がいた可能性がある。一方でUlettら<sup>36)</sup>は、精神科的診察、心理検査を組み合わせ判断した不安状態に陥

りやすい人は2~7Hzおよび20~30Hzの光刺激で健常人よりも高い反応を示し、8~18Hzで健常人より低い反応を示したという。本研究の5Hz光刺激での $\theta$ パワー高値はUlettら<sup>36)</sup>の報告と一致しておりPD患者のもつ不安症状が、5Hzでの高い光駆動反応に反映されることを支持した。また光駆動反応は覚醒水準の変化に影響され、例えばごく軽い眠気によって覚醒時に比べ5Hz光刺激での光駆動反応が低パワーとなる<sup>36)</sup>。本研究でみられたPDの5Hz光刺激での反応が高いことは、PDの覚醒水準が高いことを示している可能性もある。部位的には、PDは前頭部領域にパワー値のピークがみられた。健常人の光駆動反応は、主として後頭部に刺激頻度と調和関係にある周波数の波が出現する<sup>36)</sup>ことより、今回の結果はPDに特徴的な所見であると考えられる。

健常人では、ベンゾジアゼピン系薬剤の急性および慢性の投与により、 $\alpha$ パワー低下、 $\beta$ パワー増加、時に $\delta$ パワー増加を認める<sup>7)</sup>。ベンゾジアゼピン系薬剤は、蛋白複合体である $\gamma$ -アミノ酪酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)-ベンゾジアゼピン受容体complexのベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA受容体機能を増強させることにより臨床効果を発揮する<sup>40)</sup>。そして $\beta$ パワー値はベンゾジアゼピン系薬剤の受容体への結合能と相関するといわれ<sup>41)</sup>、これまで中枢神経への作用の指標として検討されてきた。しかし、PDのベンゾジアゼピン系薬剤による脳波変化はこれまでほとんど検討されておらず、Kaplanら<sup>42)</sup>がベンゾジアゼピン系薬剤であるアルプラゾラム内服による $\beta$ パワー増加を観察しているのみである。本研究では服薬PD群は未服薬PD群と比較し、 $\beta$ パワーが高値な傾向にあったが有意差を認めなかった。一方で $\delta$ 、 $\theta$ 帯域のパワーは低値であった。PDではGABA系に異常があり<sup>43)</sup>、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルによってPD患者は健常人よりも不安尺度の上昇や心拍数増加が高度であり<sup>44)</sup>、前頭前野のベンゾジアゼピン受容体への結合が亢進することがSPECTで示されている<sup>45)</sup>。このようにPDではGABA受容体機能の異常が推定されている。以上のことから、本研究での服薬PD群の $\delta$ 、 $\theta$ パワー低値にもGABA系障害の関与が推察される。今後、内服健常人との比較や症状改善前後での検討が必要である。

服薬PD群は、未服薬PD群と比較して5Hz光刺激に対応する $\theta$ 帯域(4.8~5.2Hz)のパワーが低値であった。光駆動反応の発生に関わる神経生理学的機序には不明な点が多い。閃光刺激を用いた研究ではないが、てんかん患者にGABAアナログである $\gamma$ -vinyl GABAの内服させると図形刺激に対する視覚誘発電位(visually evoked potential, VEP)の潜時が延長し、振幅が低下する<sup>46)</sup>。PD患者のベンゾジアゼピン系薬剤による光駆動反応の低下には、GABA系が抑制性に働くことの関与が推察される。しかしGABA系による光駆動反応抑制を確認するには、内服健常人を用いた比較が必要であり今後の課題である。

本研究では、PD患者のSTAI特性不安尺度とパワー値との相関からパニック発作間欠期の不安状態と背景脳波活動との関連を調べた。未服薬PD群でははっきりとした相関を認めなかったが、服薬PD群では安静時脳波の $\theta$ 、 $\alpha$ および $\beta$ 帯域パワー値と特性不安尺度の間に正の相関がみられ、ベンゾジアゼピン系薬剤の内服例では背景脳波活動のパワー値が、PDの特性不安を示す一つの指標になることが示唆された。ベンゾジアゼピン系薬剤により状態不安尺度は低下する<sup>47)</sup>。そして特性不安尺度にも状態不安と内容が重複する質問項目が存在するため<sup>48)</sup>、

服薬によって状態不安を反映した部分は低下し、より特性不安を反映した項目のみが内服後も残ると考えられる。その結果、より特性不安を反映した状況でパワー値との相関がみられるようになったものと推察される。特性不安は $\theta$ および $\alpha$ パワーと相関し、PDの臨床症状との関連も示唆された。しかし、特性不安は脳波上広い帯域のパワー値と相関があり、より広範な大脳の神経機構と関連すると考えられる。服薬PD群は光刺激中脳波でも10Hz光刺激に対応する $\alpha$ 帯域、15Hz光刺激に対応する $\beta$ 帯域のパワー値が特性不安尺度と正の相関を示し、光駆動反応もPDの特性不安の有用な指標であることが示唆された。

以上により、PD患者における安静時脳波および光刺激中脳波の定量解析の結果から、PDに中枢神経系の機能障害が存在する可能性が示唆された。臨床症状と脳波変化との関連を明らかにするには、経時的な研究が必要である。しかし本研究で示されたように治療薬によりPD患者に脳波変化が生じるため、脳波変化の経時的研究には薬剤の影響を考慮する必要がある。そして同一薬剤でも内服量により脳波変化の程度が異なるため、内服量をコントロールした研究が必要である。さらにPDの複雑な病態を捉えるために、コヒーレンス解析など別の解析手法の活用も今後の課題であると考えられる。

## 結 論

当科初診時、未服薬であったPD患者(未服薬PD群)18例、当科初診時ベンゾジアゼピン系薬剤を内服していたPD患者(服薬PD群)18例に対し、安静時及び光刺激中脳波をFFT法によりパワースペクトル解析しパワー値を算出、年齢、性別をマッチさせた健常成人18例と比較した。

1. 安静時脳波の定量解析では、健常人と比較し未服薬PD群の $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 2パワーが高値であった。部位的には後頭部において $\alpha$ 2パワーが高値で、 $\alpha$ 波の後頭部優位性がより顕著であった。さらに全般的な $\theta$ パワー高値、前側頭部での $\delta$ パワー高値もみられた。

2. 安静時脳波では、服薬PD群は未服薬PD群と比較し $\delta$ および $\theta$ 帯域のパワーが低値であった。

3. 光刺激中脳波では、未服薬PD群は健常人と比較し、5Hz光刺激に対応する $\theta$ 帯域(4.8~5.2Hz)のパワーが高値であった。

4. 服薬PD群は、未服薬PD群と比較して、5Hzの光刺激に対応する $\theta$ 帯域(4.8~5.2Hz)のパワーが低値であった。

5. PD患者のSTAI特性不安尺度とパワー値との間に未服薬PDでは有意な相関はなかったが、服薬PD群では安静時脳波における $\theta$ 、 $\alpha$ および $\beta$ パワー値と特性不安尺度が正の相関を示した。また、服薬PD群では10Hz光刺激に対応する $\alpha$ 帯域(9.8~10.2Hz)、15Hz光刺激に対応する $\beta$ 帯域(14.8~15.2Hz)のパワー値が特性不安尺度と正の相関を示した。

6. PDでは、安静時脳波に加え、光刺激中脳波でもパワー値の異常がみられ、中枢神経系の機能異常の存在が示唆された。

7. ベンゾジアゼピン系薬剤内服による脳波変化もPD患者は健常人とは異なり、PDにおけるGABA系障害の存在が考えられた。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、ご指導・ご校閲を賜りました越野好文教授に心から感謝の意を表します。また終始直接の御指導と御鞭撻をいただきました菊知充博士に深く感謝いたします。御協力をいただいた金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学の諸先生方ならびに金沢大学医学部附属病院検査部の方々に心からお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Stavrakaki C, Vargo B. The relationship between anxiety and depression. *Br J Psychiatry* 149: 7-16, 1986
- 2) Katerndahl DA, Realini JP. Quality of life and panic-related work disability in subjects with infrequent panic and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 58: 153-158, 1997
- 3) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. APA, Washington, DC, 1980
- 4) Noyes RJ, Hoehn-Saric R. *The anxiety disorders*, 1st ed, Cambridge University Press, p107-108, Cambridge, 1988
- 5) Wada Y, Takizawa Y, Kitazawa S, Jiang ZY, Yamaguchi N. Quantitative EEG analysis at rest and during photic stimulation in drug-naive patients with first-episode paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 247-251, 1994
- 6) 蔣正言. 初老期アルツハイマー型痴呆の脳波学的研究—安静時および光刺激中脳波の定量解析とコヒーレンスによる検討—. *十全医会誌* 105: 755-765, 1996
- 7) Mandema JW, Danhof M. Electroencephalogram effect measures and relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet* 23: 191-215, 1992
- 8) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. APA, Washington, DC, 1994
- 9) Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*, Consulting Psychologists Press, California, 1970.
- 10) 曾我祥子. 心理アセスメントハンドブック(上里一郎監修)第1版, p344-345, 西村書店, 新潟, 1993
- 11) Lauer CJ, Krieg JC. Sleep electroencephalographic patterns and cranial computed tomography in anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 33: 213-219, 1992
- 12) Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study. *Biol Psychiatry* 27: 304-310, 1990
- 13) Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, Mercader JM. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry* 160: 566-568, 2003
- 14) De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 33: 505-512, 1993
- 15) Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, Perlmutter J. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 143: 469-477, 1986
- 16) Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P, King AC, Uhde TW, Cohen RM. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 3: 261-272, 1990

- 17) Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport* 14: 325-328, 2003
- 18) 平陽一, 高田裕志, 中野弘一, 筒井末春. 恐慌性障害の事象関連電位P300成分. *心身医療* 3: 699-703, 1991
- 19) Clark CR, McFarlane AC, Weber DL, Battersby M. Enlarged frontal P300 to stimulus change in panic disorder. *Biol Psychiatry* 39: 845-856, 1996
- 20) Brazier MAB, Ginesinger JF, Cobb S. Acontrast between the electroencephalograms of 100 psychoneurotic patients and those of 500 normal adults. *Am J Psychiatry* 101: 443-448, 1945
- 21) 岡嶋喜代子. 精神神経症の脳波—経過からみた $\alpha$ 波の変動を中心として—. *精神神経誌* 63: 516-526, 1961
- 22) Knott VJ, Bakish D, Lusk S, Barkely J, Perugini M. Quantitative EEG correlates of panic disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 68: 31-39, 1996
- 23) 斉藤正己, 磯谷俊明. 恐慌性障害と心気症の臨床脳波. *臨床脳波* 37:75-79, 1995
- 24) Lindsley D. Psychological phenomena and the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4: 443-456, 1951
- 25) Kennard MA, Rabinovitch MS, Fister WP. The use of frequency analysis in the Interpretation of the EEGs of patients with psychological disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 7: 29-38, 1955
- 26) Ohne M, Paskewitz D. Aversive situational effects on alpha feedback training. *Science* 186:458-460, 1974
- 27) Kreitman N, Shaw JC. Experimental enhancement of alpha activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 18: 147-155, 1965
- 28) Nowak SM, Marczynski TJ. Trait anxiety is reflected in EEG response to stress. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52: 175-191, 1981
- 29) Darrow CW. A mechanism for functional effects of emotion on the brain. *Comp Psychol Monogr* 20: 51-60, 1950
- 30) Gerbrandt LK, Lawrence JC, Eckhardt MJ. Origin of the neocortically monitored theta rhythm in the curarized rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 45: 454-467, 1978
- 31) Aleksanov SN, Vainstein II, Preobrashenskaya LA. Relationship between electrical potentials of the hippocampus, amygdala and neocortex during instrumental conditioned reflexes. *Neurosci Behav Physiol* 16: 199-207, 1986
- 32) Brazier MAB. Regional activities within the human hippocampus and hippocampal gyrus. *Exp Neurol* 26: 354-368, 1970
- 33) Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T. Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new Information. *NeuroReport* 7: 1235-1240, 1996
- 34) Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 157: 493-505, 2000
- 35) 矢幅義男. 神経症者における光駆動脳波の周波数分析に関する研究. 特に基本同調反応の強さと臨床特性との相関について. *精神神経誌* 69: 814-827, 1967
- 36) 越野好文. 不安とパニック. *臨床精神医学* 28: 913-919, 1999
- 37) Ulett GA, Gleser G, Winokur G, Lawler A. The EEG and reaction to photic stimulation as an index of anxiety-proneness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 5: 23-32, 1953
- 38) 南部祐子, 和田有司, 中桐あさ子, 二俣秀夫, 越野好文, 橋本琢磨. ごく軽い眠気による光駆動反応の変化. *臨床脳波* 41: 775-779, 1999
- 39) 高橋剛夫. 光感受性てんかんの臨床神経生理. 第1版, 40頁, 新興医学出版社, 東京, 2002
- 40) 田中正敏. パニック障害の基礎と臨床(白倉克之, 山田和夫編)第1版, p154-156, 金剛出版, 東京, 2000
- 41) Mandema JW, Kuck MT, Danhof M. Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship. *Br J Pharmacol* 105:164-170, 1992
- 42) Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenburg BL, Goddard JE, Harmatz JS, Shader I. Differences in pharmacodynamics but not pharmacokinetics between subjects with panic disorder and healthy subjects after treatment with a single dose of alprazolam. *J Clin Psychopharmacol* 20: 338-346, 2000
- 43) Kent JM, Mathew SJ, Gorman JM. Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biol Psychiatry* 52: 1008-1030, 2002
- 44) Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks: evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47: 917-925, 1990
- 45) Kuikka JT, Pitkanen A, Lepola U, Partanen K, Vainio P, Bergstrom KA, Wieler HJ, Kaiser KP, Mittelback L, Koponen H. Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Commun* 16: 273-280, 1995
- 46) Zgorzalewicz M, Galas-Zgorzalewicz B. Visual and auditory evoked potentials during long-term vigabatrin treatment in children and adolescents with epilepsy. *Clin Neurophysiol* 111: 2150-2154, 2000
- 47) Monteiro MG, Schuckit MA, Irwin M. Subjective feelings of anxiety in young men after ethanol and diazepam infusions. *J Clin Psychiatry* 51: 12-16, 1990
- 48) Ramanaiah NV, Franzen M, Schill T. A psychometric study of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Pers Assess* 47: 531-535, 1983
- 49) Saletu B. 薬物脳波学の進歩(Krijzer F, Herrmann WM 編. 山寺博史, 木下利彦, 千葉茂監訳) 第1版, 251-256頁, 星和書店, 東京, 2001

**Key words** Panic disorder, Electroencephalogram, photic stimulation, quantitative analysis, Benzodiazepine

We computed power spectra of EEG recorded at rest and during photic stimulation in drug-naïve patients with panic disorder (PD), PD patients who had been medicated with benzodiazepine and sex- and age-matched controls. Each group comprised 18 subjects (nine males and nine females). PD patients fulfilled DSM-IV diagnostic criteria for PD (with and without agoraphobia). Absolute power was measured during EEG activity with eyes closed from the 14 channels sampled using the fast Fourier transformation. The frequencies of photic stimulation were 5, 10 and 15 Hz. During the resting EEG, the drug-naïve PD patients showed a significant increase in delta, theta and alpha-2 band power compared with controls. These PD patients showed a topographic EEG profile which was characterized by an elevation in the delta band over the anterior temporal regions, an elevation in theta over all regions and an elevation in alpha-2 over the occipital regions. It has been reported that benzodiazepine reduces alpha and increases beta. However, the PD patients with drugs showed a significant decrease in delta and theta band power compared with the drug-naïve PD patients and controls. The PD patients with drugs showed a topographic EEG profile which was characterized by a reduction in the delta band over the frontal, central and parietal regions and a decrease in theta over the frontal and central regions. EEG analysis during photic stimulation demonstrated that the drug-naïve PD patient exhibited a significantly higher power in the theta band corresponding to photic stimulation of 5 Hz than controls. But the PD patients with drugs showed a significantly lower power in the theta band corresponding to 5 Hz photic stimulation than the drug-naïve PD patients and controls. In the PD patients with drugs, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) trait score correlated positively with theta, alpha-1, alpha-2, alpha-3 and beta band power at rest. Alpha and beta band power during photic stimulation also showed significant positive correlation with the STAI trait score. In the drug-naïve PD, however, only a small number of significant relationships, less than could be expected by chance, were identified. These findings provide evidence that PD patients show EEG abnormalities both at rest and during photic stimulation. This study also discusses the effect of benzodiazepine on EEG with respect to dysfunction of GABA in PD.