変調周波数追従反応の成立機序に関する検討

青柳 優¹⁾, 鈴木 豊²⁾, 渡辺 知緒¹⁾, 伊藤 吏¹⁾

¹⁾山形大学医学部情報構造統御学講座耳鼻咽喉・頭頸外科学分野

²⁾山形県中央病院耳鼻咽喉科

要旨：変調周波数追従反応（AMFR）の成立機序について波形の形態，反応波形のパワースペクトルに関するシミュレーション，および反応周波数の振幅とその周辺周波数の noise level（背景脳波）との関係をもとに検討した。反応波形の形態は40-Hz AMFR はサイン波に近いが，80-Hz AMFR は slow ABR が連なった様な形を示した。40-Hz AMFR が睡眠時に反応出現性の低下をみるのは反応の振幅低下によるもので，80-Hz AMFR では反応自体は覚醒・睡眠時とも変化しないが，睡眠時に noise level が低下するため反応として記録されるものと考えられた。以上より，起源として40-Hz AMFR は MLR，80-Hz AMFR は ABR が最も有力ではあるが，蝸牛神経核も80-Hz AMFR の起源の候補の一つと考えられた。

－キーワード－

聴性定常反応，変調周波数追従反応，聴性中間潜時反応，聴性脳幹反応，蝸牛神経核

1. はじめに

近年，変調周波数追従反応（amplitude-modulation following response：AMFR）を利用した multiple simultaneous stimulation technique による他覚的聴力検査装置（Audera[®]，Master[®] など）が我が国でも臨床に用いられるようになってきた。AMFR は聴性定常反応（auditory steady-state response：ASSR）の一種であり，正弦波的振幅変調音（sinusoidally amplitude modulated tone：SAM 音）による ASSR を AMFR というが，ASSR は聴性誘発反応の各波が干渉しあってサイン波状を呈するため，反応の起源についての検討は難しい。誘発反応の起源に関する検討方法には，脳波（EEG）や magnetoencephalography（MEG）の multichannel recording による dipole source analysis，実験動物を用いた破壊実験などがあるが，ASSR の場合 latency analysis や反応の覚醒・睡眠による変化なども参考としないといけない。

刺激頻度（SAM 音では変調周波数〔MF〕）を40Hzとした場合の40-Hz ASSR は成人覚醒時に良好な反応

が得られ，刺激頻度あるいは MF を80Hzとした場合の80-Hz ASSR はむしろ睡眠時に良好な反応が得られることから，Lins ら（1995）¹⁾ は40-Hz ASSR は聴性中間反応（MLR）の steady-state version であり，80-Hz ASSR は聴性脳幹反応（ABR）の steady-state version であるとしているが，結論が出ているわけではない。そこで今回，（1）反応波形の形態的特徴，（2）反応波形のパワースペクトルに関するシミュレーション，および（3）反応波形と背景脳波をもとに AMFR の起源，あるいは成立機序について考察した。

2. 方 法

1) 実験1：反応波形の形態的特徴

聴力正常成人3人を対象として，覚醒時に40-Hz AMFR および自然睡眠時に80-Hz AMFR を施行して各々の反応波形の形態的特徴について比較した。

刺激条件は，40-Hz AMFR では搬送周波数（CF）1000Hz，MF40Hz，音圧50dBnHL，80-Hz AMFR では CF1000Hz，MF80Hz，音圧50dBnHL とし，刺激音はヘッドホンにて右耳に呈示した。

図1 反応波形のパワースペクトルに関する Simulation study
波形（左図）とパワースペクトル（右図）を示す。刺激音波形（a）は CF=1000Hz, MF=80Hz
である。b と c のパワースペクトル解析では、MF に一致する周波数（↓）にパワーを認める。

図2 Signal と noise level の定義

記録電極は関電極を頭頂部、不関電極を耳垂、接地電極を前額部に置き、反応波形はシグナルプロセッサ7T18A（NEC 三栄製）を用いて自作のAMFR検査用ソフトにより記録した。解析時間は40-Hz AMFR では200ms, 80-Hz AMFR では100msとした。この場合、いずれの記録にも8つの反応波形が記録されることになる。加算回数はいずれも750回として2回の記録を重ね書きした。

2) 実験2：反応波形のシミュレーション

内有毛細胞、およびラセン神経節からの出力波形についてシミュレーションを行い、AMFRの解析に用いるパワースペクトル上に「みかけの反応」が現れるか否かについて検討した。

SAM音(図1-a)を呈示した場合、内耳では cochlear microphonics 様の電位が生じていると考えられるが、Corey ら (1983)²⁾、および Dallos ら (1985)³⁾によれば、内有毛細胞からの出力は音圧が強い場合、一方向で飽和を起こすため非対称(図1-b)となり、ラセン神経節では図1-cの様な電位が生じているとされる。これらの波形をコンピュータにて作成し、パワースペクトル解析を試みた。SAM音(図1-a)の波形はCFを1000Hz, MFを80Hzとし、bの波形を得るにはaの波形の陰性波部分に「0.2」をかけ、またcの波形を得るには陰性波部分に「0」をかけて計算した。

3) 実験3：反応波形と背景脳波の関係

図3 40-Hz ASSR (A) および80-Hz ASSR (B) の反応波形

聴力正常成人10名と聴力正常幼児（2～6歳）18名を対象として、CFを1000Hz、音圧を50dBnHLに固定し、MFを20～200Hzに20Hzステップで変化させて、1500回加算のAMFRを記録した。サンプリング時間を200 μ sec、サンプリング点数を1024点としたので、周波数解析能は4.9Hzである。記録は成人においては覚醒時、及び睡眠時に検査日を変えて記録し、幼児については睡眠時のみの記録とした。成人では自然睡眠としたが、幼児ではトリクロリールシロップによる睡眠下に検査した。記録電極、検査装置は実験1と同じであり、AMFR検査用ソフトは自作した。

検査終了後に別の解析用ソフトにより各々の記録波形の周波数成分ごとの振幅を求め、Batraら(1986)⁴⁾の方法に準じて刺激音のMFをj Hzとした場合、周波数成分j Hzの振幅を「signal」（反応波形）とし、その周囲の6つの周波数成分（j-4, j-3, j-2, j+2, j+3, j+4）の振幅の平均+3SDを「noise level」（背景脳波）として（図2）、MFごとのsignalとnoise levelを比較した。「signal」に隣接するj-1, j+1の周波数成分に関しては、刺激音が強い場合にはこれらの周波数成分に反応波形の影響が出ることがあるので、「signal」にも「noise level」にも含ませなかった。

統計学的有意差の検討にはt検定を用い、 $p < 0.05$ である場合に有意な差と判定した。

3. 結 果

1) 実験1：反応波形の形態的特徴

40-Hz、および80-Hz AMFRの反応波形を図3に示す。波形の形態的特徴を見ると、40-Hz AMFRはサイン波に近い形であるが、80-Hz AMFRではABRのV波、あるいはslow ABRが連なったような形を示した。3例とも同様の所見であった。

2) 実験2：反応波形のシミュレーション

パワースペクトル解析の結果を図1-A～Cに示す。一般にCFの周波数を f_c 、MFの周波数を f_m とすると、Aでは f_c と $f_c \pm f_m$ に急峻なパワーを認める。CFを1000Hz、MFを80Hzとしたので、A、B、Cともに920Hz、1000Hz、1080Hzに急峻なパワーを認めるが、MFの周波数である80HzにもBでは小さく、Cでは明確なパワーが認められた。

3) 実験3：反応波形と背景脳波の関係

解析結果を図4に示す。成人覚醒時では、40Hzにおいてnoise levelよりsignalの振幅が有意に大きい。睡眠時には成人・幼児ともに40Hzのsignalはnoise levelと同程度の振幅であった。これに対して80～100Hzにおいては、成人覚醒時ではsignalとnoise levelはほぼ同程度の振幅であったが、睡眠時にはsignalの振幅がnoise levelより有意に大きかった。また、幼児睡眠時には80～200Hzでsignalがnoise levelより有意に大きく、その差は80～200Hzの間ではほぼ同程度であった。

実際の平均振幅は、40Hzでは成人覚醒時にはsig-

図4 各MFにおける signal (□) と noise level (●) の関係

A は成人覚醒時 (n=10), B は成人睡眠時 (n=10), C は幼児睡眠時 (n=18)。振幅, MF とも対数尺度で示してある。

adult 410nV, noise level 182nV, 成人睡眠時には signal 198nV, noise level 176nV, 幼児睡眠時には signal 210nV, noise level 208nV であり, 80Hz では成人覚醒時には signal 105nV, noise level 115nV, 成人睡眠時には signal 107nV, noise level 45nV, 幼児睡眠時には signal 180nV, noise level 67nV であった。

4. 考 察

1) 40-Hz AMFR と 80-Hz AMFR

ASSRはどの刺激頻度でも何らかの反応が得られる。刺激頻度を変えて反応波形の位相の変化をプロットし近似直線を引くと, その傾きにより潜時 (group delay) が得られる。この検討は latency analysis と呼ばれるが, group delay により ASSR は刺激頻度が (1) 20Hz 以下, (2) 30~70Hz, (3) 80~110 Hz, および (4) 150Hz 以上の場合など幾つかの群に分けられる⁵⁻⁷⁾。反応の振幅から見た場合, この中で出現性の良い刺激頻度は40Hz と80~100Hz 付近である^{6,8)}。刺激頻度が40Hz (AMFR では MF40Hz) の場合に40-Hz ASSR (または40-Hz AMFR), 刺激頻

度が80Hz の場合には80-Hz ASSR (または80-Hz AMFR) と呼ばれる。40-Hz ASSR は覚醒時に出現性が良いが, 睡眠時には出現性は悪化し, 逆に80-Hz ASSR は覚醒時には出現性が悪く, 睡眠時に出現性が良くなる。特に幼児睡眠時の方が成人における出現性より良い。

これは MLR と ABR の関係に類似する現象である。今回の検討において40-Hz AMFR はサイン波に近い形態であり, 陽性波も陰性波も同じような形状を呈していたが, 80-Hz AMFR では, 陽性波の方が陰性波よりシャープであり, slow ABR あるいは V 波が連なった様な形を呈していた。このことは前述した Lins ら (1995)¹⁾ の説を支持する所見と考える。

今回我々は latency analysis を行っていないが, Kuwada ら (1986)⁵⁾ はヒトの AMFR に関しての latency analysis から MF25~55Hz の反応の起源は聴皮質にあり, MF75~350Hz の反応は中脳に起源があると推論している。同様に Dolphin ら (1992)⁹⁾ は, モルモットにおいてではあるが, MF10~50Hz は聴皮質, MF50~200Hz は脳幹, MF200Hz 以上では蝸牛神経核に起源を有すると推論している。

2) 見かけの反応

前述のように SAM 音を呈示した場合, 内耳では CM 様の電位が生じていると考えられるが, 内毛細胞からの出力は音圧が強い場合には一方向で振幅の減弱が起こって非対称となり, ラセン神経節では陰性波がクリッピングされたような電位が生じていると考えられる^{2,3)}。

ASSR は多くの場合, パワースペクトル解析や位相スペクトル解析により反応の有無が判定されるので, 一般に反応波形そのものは記録されないことが多い。図1-a に示した SAM 音波形のパワースペクトルには MF に一致する周波数成分にパワーは認められないが, 内毛細胞からの出力 (図1-b) やラセン神経節からの出力 (図1-c) に近似すると考えられるゆがんだ波形のパワースペクトルには MF に一致する周波数にパワーが認められた。しかも, 図1-C ではかなり明確なパワーとして記録された。仮に図1-b や図1-c に示すようなゆがんだ形の電位が脳波上に混入して記録されるとすれば, パワースペクトル解析や位相スペクトル解析により ASSR を判定する場合, 図1-B・C に示すような見かけのパワーを判定

している可能性は否定できないが、実際の ASSR の記録波形はクリックやトーンピップのみならず、SAM 音を刺激音とした場合でも図 3 のようにサイン波様の波形を示すので、AMFR の場合にこれらのパワーが「見かけの反応」として判定されている可能性は低いと見られる。

3) Dipole source analysis

誘発反応の起源を臨床的に検討する方法として EEG や MEG の multichannel recording による dipole source analysis が多用されている。Mauer & Döring (1999)¹⁰⁾ は AMFR の EEG による dipole source analysis を施行し、どの刺激頻度でも脳幹部と聴皮質に activity が認められるものの、刺激頻度 50Hz 以上の AMFR については脳幹部の activity が高く、また刺激頻度が高くなるほど皮質の activity は減少すると報告している。また、Herdman ら (2002)¹¹⁾ も刺激頻度 39Hz と 88Hz の反応の dipole を検討し、いずれの反応でも脳幹、聴皮質共に activity は認めるが、39Hz では聴皮質でより大きく、88Hz では脳幹でより大きい activity が認められたとしている。これらは今回の結果を支持する所見と考えられる。

MEG を用いた検討では、Mäkelä ら (1987)¹²⁾ は 40-Hz AMFR と MLR の起源は同じとしているが、Ciulla ら (1996)¹³⁾ は 40-Hz AMFR と MLR はいずれも側頭葉に起源を有するものの、別の場所であるとしている。また、Ross ら (2000)⁷⁾、および Schoonhoven ら (2003)¹⁴⁾ は 40-Hz AMFR、80-Hz AMFR ともに起源は側頭葉にあるとしている。しかし、MEG による検討では起源が脳幹のように深部にある場合には、感度が低いという欠点があることを考慮しなければならないと考える。

4) 破壊実験と near field potential

Kiren ら (1994)¹⁵⁾ はネコの下丘破壊実験を行い、MF20~200Hz のいずれの反応においても下丘破壊後に反応振幅の低下を見ており、どの刺激頻度の反応に関しても下丘は関与していると述べているが、破壊実験による反応起源の検討は、結果の解釈が難しく結論はできない。一方、鈴木 (2000)¹⁶⁾ はネコの蝸牛神経核内、およびその近傍から MF80Hz の SAM 音に対する near field potential を記録し、蝸牛神経核内で MF に近似する電位が認められ、しかも蝸牛神経核内の 2 カ所で位相の逆転を認めたことから、

蝸牛神経核も 80-Hz AMFR の起源の一つであろうと述べている。

5) 覚醒時と睡眠時における反応の比較

頭頂部緩反応や MLR は睡眠時には反応の出現性が低下して閾値が高くなるが、ABR や蝸電図では反応振幅や閾値に睡眠の影響は認められない。同様に、40-Hz ASSR は覚醒時には良好な反応を認めるが、睡眠時には反応の出現性が低下し、逆に 80-Hz ASSR は睡眠時に良好な反応が得られる。

一般に雑音の中に埋もれたサイン波状の反応波形の有無を視覚的に判定する場合、周辺の周波数成分の振幅より反応の周波数成分の振幅が際だって大きければ、反応として認識されることになる。Batra ら (1986)⁴⁾ はフーリエ変換を用いて spectral amplitude analysis を行い、反応の有無を客観的に判定した。この方法は、反応波形、すなわち MF の周波数成分の振幅 (signal) がその周辺の 6 つの周波数成分の振幅の平均 + 3SD (noise level) より大きければ反応波形と判定するものである。

今回の検討では、Batra の方法に準じて MF ごとに signal と noise level を比較した。MF40Hz においては覚醒時には signal が noise level より明らかに大きいものの、睡眠時には signal は覚醒時と比較して小さくなり、noise level は覚醒時とほぼ同じレベルが保たれるため、signal と noise level はほぼ同じレベルとなった。一方、MF80Hz においては覚醒時には signal と noise level はほぼ同じレベルであるが、睡眠時には signal が同じレベルを保つのに対し、noise level は小さくなるため signal が noise level より明らかに大きくなっていた。

一般的に反応波形の振幅も背景脳波の振幅も周波数が高くなるほど小さくなるが、図 4 に示す様に 40 Hz と 80Hz で振幅の増大が認められる。この所見は Picton ら (2003)¹⁷⁾ の総説にも示されているように、多くの報告で一致している。Picton らの論文¹⁷⁾ の図 10 では睡眠時と覚醒時を問わずデータをプロットしているが、今回の我々の検討では 40Hz の反応は覚醒時に大きく、睡眠時には振幅の低下が起こり、80Hz の反応は睡眠時における振幅減少がほとんど認められなかった。一方、noise level は 40Hz の周波数成分は覚醒時と睡眠時で変化を認めないが、40Hz 以下の周波数成分では睡眠時には覚醒時と比較して振幅の

図5 40-Hz AMFR の出現性が覚醒時に良好で睡眠時に不良、80-Hz AMFR の出現性が覚醒時に不良で睡眠時に良好であることを説明。黒棒は signal (反応波形) の振幅、斜線部は noise level (背景脳波) を示す。

増大を認め、逆に40Hz以上の周波数成分では振幅の減少が認められた。その結果、グラフの傾きが覚醒時と睡眠時で違っていた。しかも、睡眠時の傾きは幼児でも成人とほぼ同じであった。

これらの所見から、40-Hz AMFR の出現性が覚醒時に良好で睡眠時に不良となり、80-Hz AMFR の出現性が覚醒時に不良で睡眠時に良好である機序は、図5のように説明できる。Noise level の覚醒時と睡眠時における違いについての理由は明らかではないが、少なくとも40-Hz AMFR は覚醒時と比較して睡眠時には活動の低下する部位、即ち聴皮質などの高位中枢に起源を有するものであり、80-Hz AMFR は睡眠時にも活動の低下を認めない部位、即ち中脳や脳幹より末梢の中枢聴覚路に起源があると考えられる。

定常状態の音刺激が入った場合には、内耳から聴皮質まですべての聴覚路において刺激音の刺激頻度、またはMFにphase-lockedな興奮が起こっているものと考えられる。従って、反応波形の形成には複数のレベルの神経核が関与しており、反応の起源といっても、ある神経核に起こっている電位が頭頂部で記録される反応波形の形成にどれくらい相対的に強く関与しているかを示すに過ぎないのであろうと思われる。従って、鈴木(2000)¹⁶⁾の報告した蝸牛神経核のnear field potentialも十分にASSRの起源の一つと考えられるであろう。

その理由は以下のように考える。成人睡眠時では

MFが120Hz以上の場合、signalとnoise levelの差が認められないが、幼児睡眠時では80~200Hzでsignalとnoise levelの差は同等である。この所見の差については、睡眠の誘導法により睡眠深度に差があるためとも考えられるが、noise levelの周波数ごとの変化、すなわちデータの傾きに成人と幼児の間で差異は認められないことから、120Hz以上のsignalの差によると考えられる。ABRのV波、あるいは緩徐波成分の起源は下丘とする意見が多いが、これらの潜時が刺激音の立ち上がり時間に大きく影響を受け、持続時間には影響されないことから、ABRのV波、あるいは緩徐波成分の主たる起源は刺激音のon-offに応答するニューロンと考えられている。ABRの緩徐波成分の周波数は約100Hzであることから成人における80~100Hz AMFRはABRのsteady-state versionと考えて良いと思われるが、幼児における120Hz以上のsignalはMFに応答するニューロン、すなわち鈴木の報告したnear field potentialのような電位の関与を考えても良いのではないと思われる。この電位が幼児睡眠時において背景脳波に埋もれないのは、睡眠深度の差によるのかも知れないし、あるいは成人と幼児の頭の容積の差によるのかも知れないが、この点に関してはさらなる検討を要する。

4. 結 論

40-Hz AMFRは、Galambos(1981)¹⁸⁾が言うように睡眠により反応が抑制されるMLRなどが主たる成分であり、40-Hz AMFRが睡眠により反応の出現性の低下をみるのは、反応自体の振幅低下によるものと考えられる。一方、80-Hz FMFRでは、反応の振幅自体は覚醒時、睡眠時とも変化しないが、睡眠時にnoise levelが低下するため反応として記録されるものと考えられる。その起源としてはABRが最も有力な候補ではあるが、蝸牛神経核、あるいはより末梢からの電位もAMFRの成立に関与している可能性もあると考えられた。

Analyses on the Organizing Mechanism of Amplitude Modulation Following Response

Masaru Aoyagi, Yutaka Suzuki, Tomoo Watan-

abe, Tsukasa Ito

Department of Otolaryngology, Yamagata
University School of Medicine

To discuss the intracranial source and the organizing mechanism of amplitude modulation following response (AMFR), an analysis of waveforms, a simulation study for the power spectral analysis of the waveform, and a comparison of the spectral amplitude of signal and noise level (calculated from the mean $\pm$ 3SD of the spectral amplitude of the six frequency components around the signal) were performed.

Though the waveforms of 40-Hz AMFR were similar to the sine waves, those of the 80-Hz response resembled the train of wave V of ABR or slow ABR. According to the findings of the spectral amplitude analyses, the differences in the detectability of the 40-Hz and 80-Hz responses in different arousal states (waking and sleeping) were explained as follows. The lower detectability of the 40-Hz response during sleeping was likely due to a reduction in the signal, whereas the higher detectability of the 80-Hz response during sleeping probably originated from a reduction of the noise level, while the amplitude of the signal was sustained, compared with that in the waking state.

Based on the above findings, the origin of the 40-Hz AMFR was thought to be MLR and that of the 80-Hz AMFR was thought to be ABR. However, the cochlear nucleus is also a candidate for the source of the 80-Hz response.

参考文献

- 1) Lins OG, Picton PE, Picton TW : Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80-110Hz. *J Acoustic SocAm* **97** : 3051-3063, 1995
- 2) Corey DP, Hudspeth AJ : Analysis of the microphonic potential of the bullfrog's sacculus. *J Neurosci* **3** : 942-961, 1983
- 3) Dallos P : Response characteristics of mammalian cochlear hair cells. *J Neurosci* **5** : 1591-1609, 1985
- 4) Batra R, Kuwada S, Maher VL : The frequency-following response to continuous tones in humans. *Hearing Research* **21** : 167-177, 1986
- 5) Kuwada S, Batra R, Maher VL : Scalp potentials of normal and hearing-impaired subjects in response to sinusoidally amplitude-modulated tones. *Hearing Research* **21** : 179-192, 1986
- 6) Cohen LT, Rickards FW, Clark GM : A comparison of steady-state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans. *J Acoust Soc Am* **90** : 2467-2479, 1991
- 7) Ross B, Borgmann C, Draganova R, et al : A high-precision magnetoencephalo-graphic study of human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones. *J Acoust Soc Am* **108** : 679-691, 2000
- 8) Aoyagi M, Kiren T, Kim Y, et al : Optimal modulation frequency for amplitude-modulation following response in young children during sleep. *Hearing Research* **65** : 253-261, 1993
- 9) Dolphin WF, Mountain DC : The envelope following response : Scalp potentials elicited in the Mongolian gerbil using sinusoidally AM acoustic signals. *Hear Res* **58** : 70-78, 1992
- 10) Mauer G, Döring WH : Generators of amplitude modulation following response (AMFR). Paper presented at 16th meeting of the Evoked Response Audiometry Study Group, Tromsø, Norway, Jun, 1999
- 11) Herdman AT, Lins O, Van Roon P, et al : Intracerebral source of human auditory steady-state responses. *Brain Topography* **15** : 69-86, 2002
- 12) Mäkelä JP, Hari R : Evidence for cortical origin of the 40Hz auditory evoked response in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **66** : 539-546, 1987
- 13) Ciulla C, Takeda T, Morabito M, et al : MEG measurements of 40Hz auditory evoked response

- in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* **47** : 121-127, 1996
- 14) Schoonhoven R, Boden CJR, Verbunt JPA, et al : A whole head MEG study of the amplitude-modulation-following response : phase coherence, group delay and dipole source analysis. *Clin Neurophysiol* **114** : 2096-2106, 2003
- 15) Kiren T, Aoyagi M, Furuse H, et al : An experimental study on the generator of amplitude-modulation following response. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* **511** : 28-33, 1994
- 16) 鈴木 豊 : 80Hz 変調周波数追従反応に対するネコ蝸牛神経核の関与。日耳鼻 **103** : 177-187, 2000
- 17) Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, et al : Human auditory steady-state response. *International J Audiol* **42** : 177-219, 2003
- 18) Galambos R, Makeig S, Talmachoff PJ : A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci USA* **78** : 2643-2647, 1981
- (原稿受付 平成16. 5. 20)
-
- 別冊請求先 〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2
山形大学医学部情報構造統御学講座
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野
青柳 優
- Reprint request :**
Masaru Aoyagi, M. D., Ph. D.
Department of Otolaryngology, Yamagata University School of Medicine, Iida-Nishi 2-2-2, Yamagata, 990-9585, Japan