

# タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの試験研究 2009年度(5年目)実施成績

野町祥介 雨瀧由佳 小田千恵 田中理慧 花井潤師  
高橋広夫 三觜 雄 長尾雅悦\*<sup>1</sup> 窪田 満\*<sup>2</sup>

## 要 旨

札幌市のタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディにおいて、2009年4月から2010年3月までの1年間で新生児代謝異常症等検査を受検した16,731件のうち、保護者からタンデム質量分析計による多項目検査の希望を取得できた16,579件(99.1%)を対象に検査を実施した。その結果、6例を精査とし、うち2例がプロピオン酸血症、1例が極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症と診断された。5年間のパイロットスタディの成果を踏まえて、札幌市では2010年度中にタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングを事業化することとした。

## 1. 緒 言

札幌市では、2005年4月から、新生児マス・スクリーニング事業の効果を高めることを目的として、「札幌市 タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの研究実施要領」に基づいて、新生児先天性代謝異常症等検査の受検者のうち、保護者の署名による希望を得られたものを対象に、タンデム質量分析計による多項目検査(以下;タンデム検査)を研究事業として実施している<sup>1)</sup>。本報では前報<sup>2)</sup>に引き続いて、5年目(2009年度)の検査実施成績を報告する。

## 2. 方 法

検査方法は既報<sup>3)</sup>に従った。タンデム質量分析法によるアミノ酸代謝異常症3疾患(全国的に実施されているフェニルケトン尿症、メイプルシロップ尿症、ホモシスチン尿症の3疾患)の検査(以下;3項目検査)は、2009年4月以降に札幌市衛生

研究所で受け付けた新生児で、保護者が申込書により先天性代謝異常症等検査を申し込んだ16,731件を対象とし<sup>4)</sup>、タンデム検査は、そのうち保護者が申込書においてタンデム検査を合わせて希望した16,579件を対象とした。

データ集計はデータベース「タンデムマススクリーニングシステム」を用いて行った<sup>5)</sup>。

## 3. 結 果

### 3-1 タンデムマスによる検査希望率

2008年4月1日から2009年3月31日までの1年間の新生児代謝異常症等検査の受検者数は16,731件(前年度比100件の減少)で、そのうち16,579件がタンデム検査を希望した。検査希望率は前4年間の実績とほぼ同じ99.1%だった。また、検査済み検体の10年間保存と研究等への二次利用の承諾率は95.6%(15,997/16,731)で、前年度比で1.0%増であった。

\*1 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 小児科

\*2 手稲溪仁会病院小児科

### 3-2 陽性例

タンデム検査における初回陽性例は38例で、そのうち2例を直接精査、残りの36例を再採血とした。再採血例36例のうち5例が最終的に精査となった。また、初回正常であったが、低出生体重等の理由により再採血を行い、その時点で陽性となりさらに再採血を必要とした例が5例あった。これら5例は最終的にすべて正常であった。

3項目検査における初回陽性例は11例で、そのうち1例を直接精査、残りの10例を再採血とした。再採血10例のうち2例が最終的に精査となった。

タンデム検査における要再採血の内訳を表1に、3項目検査における要再採血の内訳を表2にまとめる。

### 3-3 要精査例と発見例

3項目検査及びタンデム検査における要精査10例の内訳を表3にまとめる。

表中 は大動脈弓離断があり、医療機関においてその治療を優先したため、初回採血は日齢49になってからであった。この初回採血検体によるタンデム検査で、3-OH-isovaleryl carnitine (C5OH) 及び free carnitine / sum of palmitoyl-carnitine and stearoyl carnitine molar ratio (C0 / (C16+C18)) 高値により関連疾患が疑われたが、その後のフォローで正常化した。C5OHは加齢による上昇が知られているため<sup>6)</sup>、尿中有機酸分析による除外が有用である<sup>2)</sup>。

及び はtetradecenoyl-carnitine (C14:1)高値により極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症を疑い精査とした。このうち1例 が臨床的に当該疾患と診断された。もう1例についても現在も精査医療機関でフォローを継続している。

及び はpropionyl-carnitine / acetyl-carnitine molar ratio (C3/C2) 高値によりメチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症を疑い精査とした。後の精密検査により、 は責任遺伝子PCCBにI430L/Y435Cのcompound heteroの病因遺伝子型を認め、また は責任遺伝子PCCAにR347Q/IVS18+1G>A compound heteroの病因遺伝子型を認め、いずれもプロピオン酸血症と診断された<sup>7)</sup>。 は急性症状のため医療機関の判

断に基づき日齢3のろ紙血検体により検査を実施したもので、新生児型の重症例ではあったが、遅滞なく治療開始に結びつけることができた。

は、中鎖域アシルカルニチンの全般的な高値から、グルタル酸尿症 型を疑って精査としたが、その後、母親が、血中アシルカルニチン全般が低値にある極端な栄養不良状態にあったことが判明し、母親をエルカルチン等により治療しながら、対象児と合わせて経過観察を継続している。

はPhenylalanine(Phe), Leucine(Leu)の高値により、フェニルケトン尿症等を疑い精査とした。現在も患児はフォローされており、Pheの微高値は継続しているが、症状はなく良好に経過している。

はMethionine(Met)高値により、ホモシスチン尿症を疑い精査としたが、methionine adenosyltransferase 欠損 (MAT欠損症)による高メチオニン血症と診断された。

はPhe高値による即精査例であるが、tyrosineも高値であったことから当初よりフェニルケトン尿症は否定的であった。検査受検時にはすでに腸穿孔により集中治療中であり、代謝異常症とは異なる例であった。

はCitrulline(Cit)高値により関連疾患を疑い精査とした。現在も患児はフォローされており、Citの微高値は継続しているが、症状はなく良好に経過している。

### 3-4 代謝異常症依頼検査によるフォローアップ

要精査例については、当所の調査研究「代謝異常症依頼検査」によるフォロー検査<sup>8)</sup>を行った。

メチルマロン酸血症もしくはプロピオン酸血症を疑った例については、尿中有機酸検査において、methylmalonateの増加を認めない一方でmethylcitrateの増加があることから、プロピオン酸血症としての化学診断に結びつけることができた。

一方、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症では、尿中有機酸検査においても有意な検査所見を認めず、当該検査をもって補助診断及び除外することは出来なかった。

表 1 2009 年度タンデム検査における要再採血例内訳

指標	疑い疾患名	初回採血における要再採血 例数		最終的に要精査 となった例数
Cit	シトルリン血症	7		1
Arg	アルギニン血症	1		0
COH	加ニチトランスポータ異常症	1		0
C5	イソバロイ酸血症	3	(うち 2 例は抗生剤による偽陽性)	0
C10 かつ C8	ケルル酸尿症 2 型	8	(うち 2 例はかつ C14:1 高値)	0
C14:1	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	7	(うち 2 例はかつ C8・C10 高値)	1
C5OH	3-ヒドロキシイソバロイ酸欠損症	5		1
C3 / C2	プロピオン酸血症 メチルプロピオン酸血症	6		1
要再採血数 合計		36 <sup>*1</sup>		4

\*1 複数項目で陽性となったものの重複を含まない数

表 2 2009 年度タンデムマスによるアミノ酸代謝異常症 3 疾患要再採血例内訳

指標	疑い疾患名	初回採血における要再採血 例数		最終的に要精査 となった例数
Phe	フェニルalanin 尿症	3	(うち 1 例はかつ Leu 高値)	1 <sup>*2</sup>
Met	ホメチスチン尿症	1		1
Leu	メチルプロピオン酸尿症	7	(うち 1 例はかつ Phe 高値)	1 <sup>*2</sup>
要再採血数 合計		10 <sup>*1</sup>		2 <sup>*1</sup>

\*1 複数項目で陽性となったものの重複を含まない数

\*2 Phe かつ Leu 高値例

Cit; citrulline Arg; arginine COH; free carnitine C2; acetyl-carnitine C3; propionyl-carnitine C5; isovaleryl-carnitine C8; octanoyl-carnitine C10; decanoyl-carnitine C14:1; tetradecenoyl-carnitine C16; palmitoyl carnitine C18; stearoyl carnitine C5OH ; 3-OH-isovaleryl carnitine C3/C2; molar ratio of propionyl-carnitine / acetyl-carnitine  
Phe; phenylalanine Met; methionine Leu; leucine

表3 2009年度のタンデム検査及びタンデムマスによるアミノ酸代謝異常症3疾患の要精査例内訳

症例	出生時体重	疑い疾患名	初回検査 指標検査値 (採血日齢；採血時体重)	再採血検査 指標検査値 (採血日齢；採血時体重)	精査結果
	2,414g	マルチカルボキシラーゼ欠損症 カルニチンリミットトランスフェラーゼ欠損症	C5OH； 1.13nmol/ml C0/(C16+C18)； 70.7 (49 days； 2,405g)	C5OH； 1.21nmol/ml C0/(C16+C18)； 110.8 (59 days； 2,520g)	大動脈弓離断による一過性の異常
	2,710g	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1； 1.12nmol/ml (4days； 2,534g)		(フォロー-中)
	3,282g	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	C14:1； 0.59nmol/ml (5days； 3,270g)	C14:1； 0.59nmol/ml (18days； 3,822g)	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
	3,070g	プロピオン酸血症 メチルプロピオン酸血症	C3/C2； 0.27 (6days； 2,916g)	C3/C2； 0.47 (15days； 3,190g)	プロピオン酸血症
	2,272g	ゲルル酸尿症 型	C10； 0.89nmol/ml C8； 0.36nmol/ml (5days； 2,080g)		母の極端な栄養不足による一過性の高値
	2,400g	フェニルケトン尿症 メブリンロップ尿症	Phe； 228nmol/ml Leu； 476nmol/ml (4days； 2,362g)	Phe； 236nmol/ml Leu； 428nmol/ml (14days； 3,088g)	(フォロー-中)
	3,608g	ホモシチン尿症	Met； 114nmol/ml (5days； 3,200g)	Met； 349nmol/ml (34days； 5,040g)	メチルプロピオンリミットトランスフェラーゼ欠損症
	3,234g	プロピオン酸血症 メチルプロピオン酸血症	C3/C2； 0.90 (3days； 2,764g)	C3/C2； 8.81 (4days； 2,698g)	プロピオン酸血症
	797g	フェニルケトン尿症	Phe； 397nmol/ml (15days； 体重不明)		腸穿孔
	3,244g	シトルリン欠損症 シトルリン血症	Cit； 59 nmol/ml (5days； 3,244g)	Cit； 84nmol/ml (38days； 4,532g)	(フォロー-中)

Cit; citrulline COH; free carnitine C2; acetyl carnitine C3; propionyl carnitine C5; isovaleryl carnitine C8; octanoyl carnitine C10; decanoyl carnitine C14:1; tetradecenoyl-carnitine C16; palmitoyl carnitine C18; stearoyl carnitine C3/C2; molar ratio of propionyl-carnitine / acetyl-carnitine C0/(C16+C18); free carnitine / sum of palmitoyl-carnitine and stearoyl carnitine molar ration Phe; phenylalanine Met; methionine Leu; leucine

### 3-5 発見例の予後

プロピオン酸血症発見例の2例中1例は新生児期発症の重症型であった。本例においては日齢3から出生医療機関において代謝性アシドーシス、高アンモニア血症(329mg/dl)が出現した。そのため、主治医の判断で日齢3の時点でろ紙血液を採取し、タンデム検査の依頼がなされた。日齢3の検体による検査の結果、C3/C2が0.90と高値であったことから、プロピオン酸血症もしくはメチルマロン酸血症を強く疑った(表3)。日齢4では痙攣、意識障害の臨床所見を認め、血中アンモニアは4,440mg/dlまで上昇した。ろ紙血液検体によるタンデム検査でもC3/C2は8.81まで上昇した。また、同じ日に採取された尿による尿中有機酸検査では3-OH-propionic、Methylcitricの高値を確認し、この時点でプロピオン酸血症と化学診断された。治療は日齢4より持続的血液濾過透析(Continuous hemodiafiltration)を行い、アシドーシスと高アンモニアの改善を行った。日齢7のfollow検体では、C3/C2は0.83、血中アンモニアも6mg/dlと落ち着き、臨床症状も大きく改善した。その後、哺乳も良好で、エルカルチン、ビタミン、ピオチン等の投与を中心とした治療により、順調に経過している。

もう1例のプロピオン酸血症発見例(表3)は、日齢22の尿中有機酸検査によりMethylcitric、3-OH-propionicの高値を認め化学診断された。エルカルチン、S-22ミルク、ピオチン投与により順調な予後となっている。

VLCAD欠損症発見例(表3)はMCTミルク、エルカルチン投与を中心とした治療を継続しており、これまでの経過を通じてクレアチンキナーゼ(Creatine Kinase、CK)の軽度な上昇を認めたが<sup>9,10</sup>、良好に経過している。

また、三項目検査でMetの高値から発見されたMAT欠損症例は、これまで無治療で経過観察され、問題なく成長している。

### 3-6 再採血率

タンデム検査の再採血率は0.22%(36/16,579)と過去5年間で最も低かった。特に2008年度に10件あったピボキシル系抗生剤の使用によるC5アシカルニチン

高値に伴う要再採血例が2009年度はわずか2件に減少した。

## 4 考察

### 4-1 検査成績について

2009年度のタンデム質量分析計による新生児マススクリーニングの試験研究においては、新生児代謝異常症等検査受検総数の99.1%にあたる16,579例がタンデム検査を希望し、パイロットスタディ開始当初からの高い検査希望率を維持している。タンデム検査における再採血率は昨年度より11例減少し、36例(再採血率0.28%)と、パイロットスタディ開始以後、最も低い割合となった。これは前年度10例あったピボキシル系抗生剤の影響によるイソ吉草酸血症偽陽性例が、新生児へ抗生剤使用を使用した場合、低血糖発作を誘発する等の危険性がある<sup>11,12</sup>ことを医療機関に周知すること<sup>13</sup>で、2例に減ったことが大きな要因と考えられる。また、タンデム検査の再採血率は、従来から検査対象であった6疾患の再採血率と比較した場合、見つける患者との比がほぼ同じであることから、順当な水準であると考えられる<sup>14</sup>。

### 4-2 極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症について

極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症は、タンデム検査においてtetradecenoyl-carnitine(C14:1)を指標として見出すことができる疾患であり、早期に発見することで、簡単な生活指導等のみで重篤な症状や突然死を避けることができる。発症形態として新生児期に大型心筋症、低血糖で発症する重症型、乳児期以降に低血糖等により発症する軽症型がある<sup>15,16</sup>。タンデム検査では、哺乳確立前の異化亢進の時期(日齢2,3)が最も検査に適していると考えられているが<sup>17</sup>、今回の発見例は日齢18までカットオフ値を越えた値で推移しており、適切に見出すことが可能であった。一方で、症例によっては患者であっても再採血時に正常化する場合があるとも考えられる<sup>17</sup>。そのため、日齢に応じた検査値の判定などのスクリーニング方法について、全国で進められているパイロットスタディによる発見例のデータを集積し、検討を継続することが重要である。

また、本例のフォローにおいて、尿中有機酸検査では目立った検査所見がなく、尿中有機酸検査による

本症の補助診断には限界があると考えられた。今後は、他の脂肪酸 酸化異常症疾患群と同様に、遺伝子検査による確定診断のタイミングなどを含む精査・治療に関するガイドラインの作成が望まれる。

#### 4-3 代謝異常症のリスクが高い児への対応について

2009年度にC3/C2高値により見出されたプロピオン酸血症2例のうち1例は新生児期からアシドーシス、高アンモニア等の臨床症状から産科医療機関で代謝異常症を疑い、日齢3採血検体による検査依頼が行われた。そのため日齢4の時点でC3/C2高値により、プロピオン酸血症もしくはメチルマロン酸血症の強い疑いを指摘し、ただちに当該疾患を想定した特殊治療を開始することが出来た。この例は、急性例においてもタンデム検査を実施することが高い有用性を持つこと、また疑いが強い場合はできるだけ早期に検査を行うことが重要であることを強く示唆するものであった。これまで新生児マス・スクリーニングは日齢4から6の新生児を対象としてきたが、札幌市では、日本マス・スクリーニング学会の推奨に従い<sup>18)</sup>、産科医療機関等に配布している「新生児代謝異常検査実施要領」において、「嘔吐、黄疸が強く、ガラクトース血症が疑われる場合、後弓反張、メイプルシロップ様の甘い尿臭など、メイプルシロップ尿症が疑われる場合、外性器異常、色素沈着、嘔吐、脱水など、先天性副腎過形成症が疑われる場合には、採血時期の日齢4から6にこだわらず、至急採血して送付するとともに、検査の結果を待たずに直ちにコンサルタント医師等に相談して下さい」との文面により、リスクの高い児に対してはより早期に採血し検査を受けるよう周知している。今回の症例の経験から、タンデム対象疾患についても、産科医療機関等に同様の認識を持ってもらい、高アンモニアや代謝性アシドーシスを伴う発作等から有機酸血症が疑われる場合、もしくは嘔吐、痙攣等から代謝異常症全般が疑われる場合には、日齢4から6に限らず、早期に採血をし、検査を受ける体制を確立することが重要であると考えられた。

#### 4-4 今後の方針について

札幌市のタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのパイロットスタディは5年間で11名の患者の早期発見に貢献し、のちの治療とあいまって子どもの健全な

発達に大きく寄与することで、十分な有用性が示された。

札幌市が2007年度から参加してきた厚生労働科学研究「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マス・スクリーニング体制の確立に関する研究」班(主任研究者: 島根大学山口清次教授)は、2009年度末に研究班の総括として「新しい新生児マススクリーニング タンデムマスQ&A」<sup>19)</sup>をまとめ、タンデム検査が高い有用性を持っていることを明らかにした。このことと札幌市のパイロットスタディの成果を踏まえて、札幌市では2010年度中にタンデム検査をこれまでのパイロットスタディから正規の母子保健事業に移行して実施することとしている。

一方で、私たちはこの5年間のパイロットスタディにおいて、治療の難しい重症型の発見例で、早期の治療開始に結びつけることが出来たものの、最終的には亡くなられた患者1例を経験した。この経験は、タンデム検査により見出される疾患の中には、病型によっては、これまで行われてきた新生児マス・スクリーニング対象疾患とは異なり、十分な治療効果を得られない場合があることを示している<sup>20)</sup>。そのため、事業化にあたっては、適切な事前の説明が必要であり、また従来の対象疾患とは別に検査の希望を改めて取得することが適切である<sup>21)</sup>。

タンデム検査の対象疾患の中には、その臨床像が明らかとはなっていないものもあることから、今後もコンサルタント医と連携しながら発見例をフォローアップし、加えて見逃し例を含めた追跡調査を実施することで、多様な評価に耐えうるタンデム検査の有用性を示す疫学的なエビデンスを蓄積していく必要がある。また、2010年度から3年間の予定で、厚生労働省科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究」が開始されており、札幌市は前身の研究班に引き続いてこれに参加することで、全国的な動向を踏まえながら、札幌市が先行している本分野について様々な提言を行っていききたい。

## 5. 文 献

1) 野町祥介, 本間かおり, 花井潤師 他: 札幌市

- におけるタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのための体制整備．日本マス・スクリーニング学会誌，16(1)，65-72，2006.
- 2) 野町祥介，雨瀧由佳，西村知美 他：タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの試験研究 2008年(4年目)度実施成績．札幌市衛生研究所報，346 42-48, 2009.
  - 3) 野町祥介，仲島知美，櫻田美樹 他：タンデム質量分析計による非誘導体化アミノ酸・アシルカルニチンの一斉分析 - 現行ブチル誘導体化法との比較 - ．札幌市衛生研究所報，34, 37-47, 2007.
  - 4) 野町祥介，阿部敦子，坂上絵理奈 他：タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (1)体制整備．札幌市衛生研究所報，32, 54-61, 2005.
  - 5) 本間かおり，花井潤師，野町祥介 他：札幌市におけるタンデム質量分析計によるマス・スクリーニングのためのデータ処理システム(1)事務処理システム．日本マス・スクリーニング学会誌，16(1)，73-77，2006.
  - 6) 野町祥介，雨瀧由佳，花井潤師，福士 勝，矢野公一：血中フリーカルニチン・アシルカルニチンの採血日齢との関連性について．日本マス・スクリーニング学会誌，20(1)，21-26，2010.
  - 7) 長尾雅悦：新生児マススクリーニング陽性例の遺伝子検査を用いた確定診断．日本マス・スクリーニング学会誌，19(3)，217-223，2009.
  - 8) 田上泰子，花井潤師，野町祥介 他：ハイリスク・スクリーニングにおいてGC/MSとタンデム質量分析計の有用性を示した2診断例．札幌市衛生研究所報，33, 29-37, 2006.
  - 9) Tong MKH, Lam CS, Mak TWL et al：Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency presenting as acute hypercapnic respiratory failure. *Eur Respir J* 28, 447-450, 2006.
  - 10) Cairns AP, O'Donoghue PM, Patterson VH and Brown JH：Very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency - a new cause of myoglobinuric acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15, 1232-1234, 2000.
  - 11) Makino Y, Sugiura T, Ito T, Sugiyama T, Koyama N：Carnitine-Associated Encephalopathy Caused by Long-term Treatment With an Antibiotic Containing Pivalic Acid. *Pediatrics* 120：e739-e741, 2007.
  - 12) 山田健治 小林弘典 遠藤 満 長谷川有紀 白石英幸 山口清次：ピボキシル基をもつセフェム系抗菌薬11日間投与後に2次性カルニチン欠乏症を来した2歳男児例．日本小児科学会雑誌 112：1382-1385，2008.
  - 13) 雨瀧由佳，野町祥介，花井潤師 他：タンデム検査で偽陽性を生じる抗生剤使用の問題点とその対応について．日本マス・スクリーニング学会誌，19(2)，153，2009.
  - 14) 野町祥介：タンデムマスによる新生児スクリーニングの普及のために -札幌市の取り組みを通して-．*JSBMS Letters*，34(1)，4-8，2009..
  - 15) Roe, CR, and Ding, JH：Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In the metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edition. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D, editors. McGraw-Hill. New York, New York, USA. 2297-2326, 2001.
  - 16) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Behrman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2127-2135, 2004.
  - 17) 虫本雄一，小林弘典，長谷川有紀 他：経過中血液ろ紙分析でカットオフ値を下回った極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症の2例：血清分析の必要性．日本マス・スクリーニング学会誌，19(2)，255-259，2009.
  - 18) 日本マス・スクリーニング学会編集：新生児マス・スクリーニング検査システムの手引き．Vol.8 Supplement2, 1998.
  - 19) 厚生労働省科学研究(子ども家庭総合研究事業)研究班「タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究」．新しい新生児マススクリーニング

タンデムマスQ&A 2009.

- 20) 野町祥介, 福士 勝, 矢野公一, 藤田晃三, 長尾雅悦, 窪田 満 : タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニング - 札幌市における2年半の実施成績 . 日本マス・スクリーニング学会誌 , 18(1) , 61-67 , 2008
- 21) 松田一郎 : 新生児スクリーニングに関する倫理的 , 法的 , 社会的問題の歴史的背景 . 日本マス・スクリーニング学会誌 , 19(3) , 189-215 , 2009.