

胎児・新生児期・乳児期に診断される先天性QT延長症候群の 遺伝子型と臨床的特徴に関する研究

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系 教授
筑波大学附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション 部長

研究要旨

胎児・新生児期・乳児期に心室頻拍や房室ブロックを伴って発症する先天性QT延長症候群(LQTS)は重症に経過することが多い。我が国におけるその発生状況、遺伝的背景、臨床経過を明らかにするため、小児循環器科医を対象とした全国アンケート調査を継続して行った。その結果、全国42施設から計80例の登録があった。診断時期は胎児期が24例、新生児期が37例、乳児期が19例で、新生児期では特に日齢0-2に診断される症例が多かった。診断契機のなかで頻度が高かったのは心室頻拍、LQTの家族歴、房室ブロック、洞性徐脈の4者で、これらのうち2項目以上を伴う症例ではLQTSを疑う必要があると考えられた。遺伝子検査は80例中58例(68%)で施行され、そのうち44例(72.5%)で遺伝子型が同定された。心室頻拍、torsades de pointes (Tdp)、房室ブロックを合併して緊急の治療を必要としたのはLQTS2型(KCNH2変異)、3型(SCN5A変異)および遺伝子型未確定例がほとんどを占めた。死亡例7例中6例も遺伝子型未確定例であった。これらの重症不整脈合併例のなかで家族歴があったのは約1/3の症例であり、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多いことも示された。したがって、難治性不整脈合併例では、遺伝子型が未確定であっても、早期からβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを主体とした多剤抗不整脈薬治療を積極的に行うとともに、徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す症例では、新生児・乳児であっても遅滞なくペースメーカ・植込み型除細動器治療を行うことが推奨される。

A. 研究目的

胎児・新生児期・乳児期に心室頻拍や房室ブロックを伴って発症する先天性QT延長症候群(LQTS)は重症に経過し、難治性のことが多いと考えられているが、従来、わが国におけるその発生状況、遺伝的背景、臨床経過は明らかでなかった。2009年から、著者らは初めてLQTS早期診断例の全国アンケート調査を行い、その途中経過を報告した(Horigome H, et al: CircArrhythm Electrophysiol 2010)。しかし、その時点までに登録された症例数は十分とは言えず、その診断基準、治療法は十分確立されたとは言えない。

また、分子生物学の進歩により、最近のわが国の乳児死因第3位(または4位)を占める乳児突然死症候群(SIDS)の一部はLQTSを代表とする遺伝性不整脈が原因となっていることが明らかとなり、遺伝情報と臨床情報を統合した新たな効果的介入法の確立が強く求められている。そこで本研究では、これらの疾患の新たな診断、治療アルゴリズムを確立することを目的として、発生状況、治療状況、予後についての全国調査を継続し、遺伝情報と臨床情報とを詳細に検討した。

B. 研究方法

胎児・新生児期から乳児期早期に発症するLQTの

調査は、日本小児循環器学会評議員、日本小児心電学研究会幹事の施設を中心に、全国の主要な周産期・小児循環器施設を対象として、以前から本研究分担者が中心となって行っている調査を継続する形で行った。はじめに再度、症例の有無を調査し(一次調査)、新たな症例があると回答した施設を対象として詳細な調査を行った(二次調査)。二次調査の項目は下記の通りである。

施設名、症例の施設内匿名化番号、イニシャル、生年月、性

診断時の年齢(日齢・月齢)または妊娠週数

臨床症状(胎児・新生児期の不整脈、心拍数、失神、痙れん、心不全、救命された心停止、その他)

心電図所見と不整脈(心拍数、発症時心電図上のQT時間、洞性徐脈、心室心拍、倒錯型心室頻拍、房室ブロック、その他の不整脈)

家族歴の有無(先天性QT延長症候群、その他の不整脈、突然死など)及びその予後

遺伝子型

治療内容:急性期治療及び慢性期治療

(薬物治療:種類、投与量、投与開始時年齢、投与期間)

(デバイス治療:ペースメーカー、植込み式除細動器などの種類と施行時年齢)

観察期間と予後(生存/死亡、心停止による神経学的後遺症の有無)

これらの全国調査によって登録された胎児・新生児期・乳児期発症のLQTについて、特に遺伝的背景に注目して臨床経過、治療とその効果、予後について解析した。LQTSのSIDSへの関与については、文献的に報告されているSIDSの遺伝子変異の種類と、今回の調査で登録された症例の遺伝子変異との関連を考察した。

<倫理面への配慮>

遺伝性不整脈の全国調査は「疫学研究」に該当すると考えられ、「疫学研究指針」の適用範囲内と考えられる。本調査は筑波大学附属病院倫理委員会に倫理審査申請し、承認を得ている(管理番号:H19-157)。これまでに集積した遺伝子診断例および新たに診断された例については、いずれも臨床データを匿名化した上で再構築し、データベース化して公開することについて、あらためて各研究協力施設において患者、家族の同意を得るものとした。

C. 研究結果

胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの臨床像と遺伝子型

胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの全国調査に対して、全国42施設から80例の登録があった。診断時期は胎児期が24例、新生児期が37例、乳児期が19例であった。診断契機のなかで頻度が高かったは心室頻拍、LQTの家族歴、房室ブロック、洞性徐脈の4者で、それ以外に痙攣/失神、救命された心停止、チアノーゼ/蒼白などであった。突然死例または救命された心停止例も14例にみられた。

(表1)

表1 LQTが最初に診断された(または疑われた)時期と契機

	胎児期	新生児期	乳児期	n (%)
VT/TdP	7 (29)	13(35)	3(16)	23 (29)
家族歴	2 (8)	14(38)	4(21)	20 (25)
房室ブロック	7 (29)	8(22)	4(21)	19 (24)
洞性徐脈	11 (54)	6(22)	0(0)	17 (21)
痙攣/失神	-	4(11)	4(21)	8 (10)
救命された心停止	-	2(6)	5(26)	7 (9)
心電図でのQT延長	-	3(8)	3(16)	6 (8)
チアノーゼ/蒼白	-	3(8)	1(5)	4 (5)
	24(30)	37(46)	19(24)	*重複あり

遺伝子検査は80例中58例(68%)で施行され、そのうち44例(72.5%)で遺伝子型が同定された(図1)。遺伝子型別の心拍数、QTc値、不整脈の合併率、家族歴の有無について表2に示した。心室頻拍、torsades de pointes (Tdp)、房室ブロックを合併して

緊急の治療を必要としたのは先天性QT延長症候群2型(KCNH2変異)、3型(SCN5A変異)および遺伝子変異を同定できなかった症例がほとんどを占めた。これらのタイプにおける家族歴の存在は25~33%であり、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多かった。一方、先天性QT延長症候群1型(KCNQ1変異)は洞性徐脈が主な症状で、緊急治療を要する不整脈を合併することはほとんどなく、家族歴の存在が診断の契機となることが多かった。

図1 遺伝子検査の結果

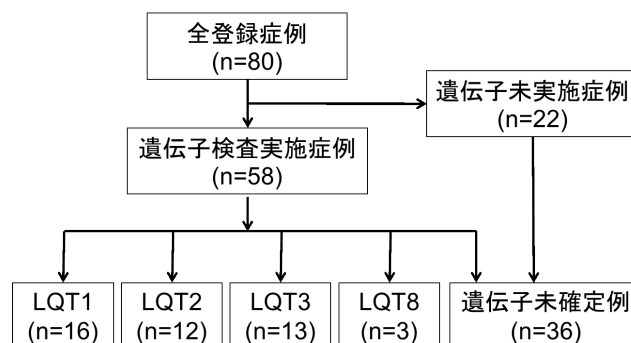


表2 遺伝子型別の心拍数、QTc値、不整脈の合併率、家族歴の有無

房室ブロックを伴ったLQT

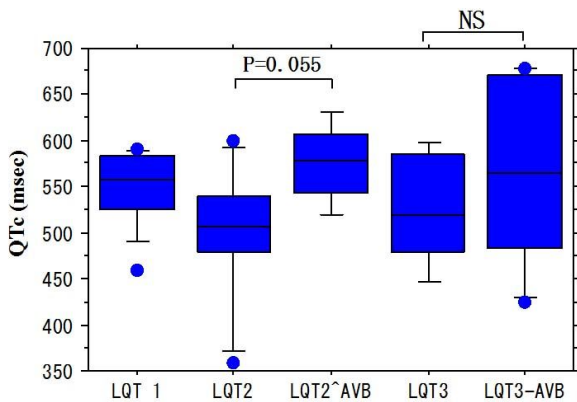
本研究で登録された胎児・新生児期から乳児期早

	LQT1 (n = 16)	LQT 2 (n = 12)	LQT 3 (n = 13)	LQT8 (n = 3)	Unidentified (n = 36)
心拍数, bpm	115±18	99±36	98±40	102±38	101±33
QTc (Bazett), msec	544±39	526±72	527±92	528±92	539±68
不整脈					
洞性徐脈,* n (%)	3(19)	1 (8)	1 (8)	0 (0)	12 (33)
房室ブロック,* n (%)	1 (6)	5 (42)	6 (46)	3 (100)	12 (33)
VT/TdP,* n (%)	0 (0)	9 (75)	10 (77)	2 (67)	10 (28)
家族歴, n(%)	13 (81)	4 (33)	4 (31)	0 (0)	9 (25)

* 重複あり

期診断例のなかで、(機能的2:1)房室ブロックを伴った症例は28例で、その遺伝子型はほとんどがLQT2、LQT3、LQT8及び遺伝子型未判明のものであった(表2)。一般的には、その多くはQT時間が非常に長いために房室伝導が機能的にブロックされると考えられているため、各遺伝子型において、房室ブロックを伴う例と伴わない例のQT時間を比較した。その結果、LQT2では房室ブロックを伴う方がQT時間がやや長い傾向があったものの、LQT3では明らかな差はなかった。また、LQT1と他の遺伝子型のQT時間を比べてみると、LQT3、LQT2症例に著明に長い症例が含まれたものの、群間比較では有意に長いということとはなかった。(図2)

図2 房室ブロックを伴ったLQT症例の遺伝子型別QT時間



胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの治療の現況

胎児・新生児期から乳児期早期に発症する重症型LQTでは心室頻拍、torsade de pointes、2:1機能的房室ブロックなど重症な不整脈を伴うことが多く、早期から多剤薬物療法、ペースメーカーを含めた積極的な治療を必要とすることが多い。本研究で登録された症例の治療状況を表3に示した。

急性期治療の対象となったのはほとんどがLQT2, LQT3, LQT8及び遺伝子型が同定されなかった症例であり、β遮断薬、リドカイン、マグネシウムを中心とした多剤薬物療法が行われ、一部の症例ではそれにペースメーカーを組合せて治療されていた。これらの症例では、維持療法としてもβ遮断薬とメキシレチンの経口投与が継続され、一部の症例でペースメーカー治療が追加されていた。LQT1では周産期から乳児期には重症不整脈がほとんどないため、約半数の症例で、予防治療としてβ遮断薬が投与されているにとどまった。

表3 遺伝子型別の治療状況

	LQT1 (n = 16)	LQT 2 (n = 12)	LQT 3 (n = 13)	LQT8 (n=3)	Unidentified (n = 36)
急性期治療					
β遮断薬, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	2 (6)
メキシレチン, n (%)	0 (0)	2 (17)	1 (8)	1 (33)	2 (6)
リドカイン, n (%)	1 (6)	2 (17)	6 (46)	0 (0)	6 (17)
マグネシウム, n (%)	0 (0)	4 (36)	4 (31)	0 (0)	4 (12)
ペースメーカー, n (%)	0 (0)	2 (17)	5 (38)	0 (0)	4 (12)
維持療法					
β遮断薬, n (%)	7 (44)	12 (100)	10 (77)	2 (67)	20 (56)
メキシレチン, n (%)	1 (6)	6 (50)	11 (85)	1 (33)	17 (42)
ペースメーカー, n (%)	0 (0)	2 (17)	5 (38)	0 (0)	3 (8)
ICD, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (15)	0 (0)	1 (3)

死亡例

死亡例は7例 (8.8%) であった (表4)。そのう

症例	死亡時期	診断時期	遺伝子型	治療内容
1	8日	在胎31週	未確定	Lido, ISP, PM
2	57日	在胎36週	未確定	BB, Mexil
3	57日	1日	LQT8	BB
4	22か月	1か月	未確定	BB, Mexil, PM
5	2年	1か月	未確定	BB, Mexil, Lido, ISP, PM
6	4年	0日	未確定	BB, Mexil, ISP
7	5年	4日	未確定	-

ち6例は遺伝子未確定例であり、LQT2, LQT3は含まれなかった。ほとんどの症例で多剤薬物療法が施行されていた。

表4 死亡例

D. 考察

本研究で得られた最も重要な知見は、早期発症の先天性QT延長症候群の80%以上が胎児期(妊娠後期)から新生児期に発症し、新生児期の中でも生後0~2日に一番の発症ピークがあったこと、その多くが心室頻拍・Tdpや機能的房室ブロック、失神、けいれん、心停止など重症な症状を呈して診断されるため、緊急の対応を必要としていたことである。また、遺伝子変異のタイプに特徴があり、多くは2型または3型(一部8型)の先天性QT延長症候群であることが示された。しかし、家族歴があったのはその約1/3に留まり、周産期から新生児期の重症な臨床経過を予測されていたものは少なかった。一方、1型の先天性QT延長症候群は80%以上が家族歴陽性で、出生後早期にスクリーニングとして心電図検査を施行されて診断された症例が多く、早期から治療を要する重症な不整脈を呈したものはほとんどなかった。

我が国では従来、先天性QT延長症候群は小学校入学時の心電図検診で初めて診断される例や、小児期から思春期にかけて失神などの症状を呈して診断される例が多く、遺伝子型では1型が最多で、2型、3型がそれに続くことが知られている。しかし、胎児期~乳児期に重症な不整脈を呈して診断されるものは遺伝子型別の頻度が異なり(2型、3型が大半を占める)、難治性のものが多く、緊急の対応を必要とするにもかかわらず、家族歴からは発症を予測できないことが判明した。新生児期~乳児期の心電図検診は行われていないため、症状がなければその時期に心電図で診断されることはない。また、胎児では胎児心磁図など特殊な方法を用いない限りQT時間を計測することは困難である。その観点からは、今回、胎児期~新生児期にQT延長症候群を疑う徴候として、持続性徐脈、間歇的頻拍、房室ブロックが重要であることが示されたのは、今後、LQTSの早期診断に役立つものと考えられる。

機能的房室ブロック(特に2:1ブロック)は早期発症のLQTに特徴的にみられる不整脈として知られている。これは、QT延長(再分極過程の延長)の程度が強いため2:1で心室の不応期に当たり、房室伝導が機能的にブロックされることが原因と考えられている。しかし、本研究におい

て房室ブロックを伴う例と伴わない例の QT 時間を各遺伝子型において比較した結果、必ずしも QT 延長の程度が強い症例に房室ブロックが発生しやすいわけではないことが明らかとなった。LQT2 や LQT3 では QT 時間が著明に延長していても房室ブロックを伴うことがあり、LQT1 では QT 延長が強くても房室ブロックはほとんど起きない。このことは、QT 延長の程度以外にも、房室結節自体のイオンチャネル分布の違いなど、他の因子が関与していることを示唆していた。

治療に関しては、重症な不整脈に対する急性期治療と慢性期不整脈予防の治療に分けて考える必要がある。救急治療の現場で遺伝子型をすぐに知ることは困難であるが、今回の調査ではβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを組み合わせた積極的な多剤治療法の有効性が示された。また、徐脈誘発性の心室性不整脈例では、新生児期、乳児期であってもペースメーカー治療を遅滞なく施行すべきであると考えられた。特に機能的房室ブロックを伴う LQT の治療においてペースメーカーは重要な役割を果たすことが報告されている。今回の登録症例と、米国とフランスにおける過去の報告例の治療内容を比較した(表4)。

表4 房室ブロックを伴う早期発症 LQT に対する治療と予後の比較

報告者	Japan Circ A/E 2010	Aziz Heart Rhythm 2010	Lupoglazoff JACC 2004
n	28	12	15
QTc (B)ms	578±80	616±99	558±62
遺伝子型	LQT2,3,8,ND	LQT2,3,ND	LQT2, ND
B-blocker使用	19/28	12/12	14/15
Mexiletine使用	19/28	3/12	0/15
ペースメーカー	10/28 (ICD1)	11/12 (ICD3)	13/15
死亡数(%)	5/28 (18%) LQT8 1 gene(-) 4	0/12 (0%)	3/15 (20%) LQT2 1 gene(-) 2

ND: not determined

その結果、我が国ではペースメーカー使用例が明らかに少なく、β遮断剤とメキシレチンを主体とした薬物療法のみで管理されている症例が多かった。欧米においてペースメーカー使用によって救命率が向上していることを考えると、ペースメーカー治療の適応基準についてもさらに検討していく必要があると思われる。

慢性期治療においては、できるかぎり遺伝子検査を行い、遺伝子型に基づいた抗不整脈薬を選択することが重要である。同じタイプの QT 延長症候群であっても、変異の種類によって薬剤の効果

は異なるため、変異部位や変異の種類による詳細な治療アルゴリズムを確立していくことが望まれる。

E . 結論

胎児期から乳児期に発症する先天性 QT 延長症候群の全国調査により、早期から重症不整脈を呈する症例の多くは3型及び2型であり、難治例が多いことが判明した。心電図所見としては QT 時間の延長、特徴的な T 波形態、洞性徐脈、間歇的な心室頻拍・Tdp、房室ブロックが重要である。特に洞性徐脈を見逃さないことが必要である。これらの症例の2/3以上は家族内発症を伴わないため、家族歴の存在から予測できない場合も少なくない。したがって、難治性不整脈に対しては、遺伝子型が未確定であっても、早期からβ遮断剤、ナトリウムチャンネル遮断薬(メキシレチン)、マグネシウムを主体とした多剤抗不整脈薬治療を行うことが推奨される。また、徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す症例では、新生児であっても遅滞なくペースメーカー・植込み型除細動器治療を行うことが救命のために必要となる。慢性期治療においては詳細な遺伝子型に基づいて薬剤を選択することが重要である。

G . 研究発表

論文発表

- Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, **Horigome H**, Weng HY, Benson DW: Fetal Heart Rate Predictors of Long QT Syndrome. Circulation 126: 2688-2695, 2012
- Lin L, **Horigome H**, Nishigami N, Ohno S, Horie M, Sumazaki R: Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. J Electrocardiol 45: 770-3, 2012
- Kato Y, **Horigome H**, Takahashi-Igari M, Sumitomo N, Aonuma K: Tachycardia associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and interruption of inferior vena cava. Pacing Clin Electrophysiol 35(10): e302-5, 2012
- Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, **Horigome H**, Kawamura M, Horie M, Aonuma K: Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2

mutation. Circ Arrhythm Electrophysiol 5(1): e14-7, 2012

5. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, Imamura S, Yokozawa M, Onodera N, **Horigome H**, Kobayashi T, Hatai Y, Nakayama T, Fukushima H, Nishiyama M, Doi S, Ono Y, Yasukouchi S, Ichida F, Fujimoto K, Ohtsuki S, Teshima H, Kawano T, Nomura Y, Gu H, Ishiwata T, Furutani Y, Inai K, Saji T, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T: Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. Am J Cardiol, 110(4): 586-93, 2012
6. Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, **Horigome H**: Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. Fetal Diagn Ther 32(1-2): 109-15, 2012
7. **Horigome H**, Katayama Y, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi H, Sumazaki R: Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. Clin Appl Thromb Hemost 18(2): 189-94, 2012
8. 石川康宏、堀畑 聡、**堀米仁志**、戸田 浩、章 忠: 第3世代の wavelet と独立成分分析による心電図・心磁図の解析. 心臓 44 suppl 1: 21-28, 2012
9. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, **Horigome H**, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: - nationwide survey in Japan -. Circ J 76(2): 469-76, 2012

著書・総説

1. **堀米仁志**: QT 延長症候群. 小児疾患の診断治療基準、小児内科、44 (増刊号): pp522-3、2012、東京医学社、東京

学会発表

1. 高橋実穂、**堀米仁志**、林 立申、中村昭宏、加藤愛章、金井雄、西村一記、齋藤誠、宮園弥生、須磨崎亮: 先天性横隔膜ヘルニアにおける肺高血圧症の中期予後. 第115回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡
2. 林 立申、**堀米仁志**、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮: 乳幼児期徐脈性不整脈

に対する Cilostazol の使用経験. 第115回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡

3. 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、**堀米仁志**: 胎児不整脈診断における心磁図の意義. 第27回日本生体磁気学会大会 2012/5/31、東京・北千住
4. 加藤愛章、**堀米仁志**、住友直方、鈴木博、竹田津未生、牛ノ濱広也、高橋一浩、高橋秀人、吉永正夫、長嶋正實: 胎児~乳児期発症の先天性QT延長症候群の臨床像(全国調査結果の続報). 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
5. 中村昭宏、**堀米仁志**、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮: 新しい3D心エコー法を用いた Fallot 四徴症術後の右室容積と肺動脈弁逆流率の評価. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
6. 林 立申、**堀米仁志**、高橋実穂、西上奈緒子、齋藤博太、中村昭宏、加藤愛章、金本真也、平松祐司、堀江稔: KCNE1 D85N 多型を背景に持ち、薬剤投与後に予期せぬQT延長を来した2小児例. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
7. **堀米仁志**: ワークショップ・小児循環器専門医の育成環境を考える、大学病院小児科における小児循環器専門医の育成. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
8. 金城貴士、成瀬代士久、中野恵美、黒木健志、井藤葉子、町野 毅、山崎 浩、常岡秀和、五十嵐都、吉田健太郎、関口幸夫、多田浩、青沼和隆、加藤愛章、**堀米仁志**、合屋雅彦、野上昭彦: リアノジン受容体遺伝子異常を伴うカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーションの有用性. 第27回日本不整脈学会学術集会 2012/7/6、横浜
9. カテーテルアブレーションにより心室同期不全が改善した WPW 症候群の男児例. 加藤愛章、**堀米仁志**、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、青沼和隆: 第17回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
10. 塩野淳子、石踊 巧、村上 卓、日高大介、新井順一、**堀米仁志**、山下文男、藤木 豊、清水 渉、堀江 稔: 有症状の先天性QT延長症候群患者の出産に関する問題第17回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
11. Nakamura A, Seo Y, Ishizu T, **Horigome H**, Sumazaki R, Aonuma K: Left ventricle Longitudinal Strain was Reduced in Subclinical Patient with Repaired ToF. AHA scientific sessions 2012, 2012/11/7, Los Angeles

- 1 2 . 高橋実穂、**堀米仁志**、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、金井 雄、西村 一、宮園弥生、小倉 剛、小嶋真奈、濱田洋実：胎児期外収縮の管理と予後.第 18 回日本胎児心臓病学会. 2月 17-18 日、2012 年、つくば
- 1 3 . 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、**堀米仁志**：胎児心磁図を用いた母体抗 SS-A 抗体陽性の胎児における PR interval の経時的評価. 第 18 回日本胎児心臓病学会. 2月,2012 年、つくば
- 1 4 . 今井綾子、林 立申、竹内秀輔、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**：肺動脈性肺高血圧の 2 小児例に対するアンブリセントンの使用経験.第 18 回日本小児肺循環研究会. 2月,2012 年、東京

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし