

遺伝子診断された先天性QT延長症候群7型（Andersen-Tawil症候群）の心電図解析  
～ 独立成分分析と主成分分析を用いたU波の解析～ に関する研究

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児科 教授  
研究協力者 石川 康宏 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  
石川医院 院長

### 研究要旨

【目的】 Andersen-Tawil 症候群（ATS）は遺伝性不整脈の一つで、先天性 QT 延長症候群の7型(LQT7)に分類され、遺伝子検査ではイオンチャネル Kir2.1 をコードする *KCNJ2* 変異が約半数で検出される。その心電図の特徴は大きな U 波と QT 延長（または QU 延長）および二方向性心室頻拍である。しかし、大きな U 波は他のタイプの LQTS や健常者でも見られることがある。本研究では独立成分分析（ICA）と主成分分析（PCA）を用いた心電図解析の ATS 診断における有用性を検討した。【対象】 遺伝子検査で診断が確定した ATS 6 例と LQT1 21 例を対象とした。健常者 29 例を対照群とした。【方法】 生体アンプ MA1000 (TEAC)を用いて体表面 10 チャンネル波形を 1,024Hz で記録し、A/D コンバータ EC2360 (Elmec) でデジタル化した。TU 波領域を対象として Wavelet によるノイズ処理を行った後、ランダムノイズ付加法を用いた Radical ICA および PCA で解析した。【結果】 ICA の結果:対照群全例で T 波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1 および ATS では 5-6 個の IC が検出され、LQTS 症例を明確に鑑別できた。また、ATS の 6 例ではいずれも大きな U 波は 2 つの IC から構成され、かつ、その 1 つ以上の IC は T 波の構成には寄与せず、U 波だけを構成する IC であった。一方、LQT1 や健常例で見られる U 波は T 波を構成する IC の一部であった。PCA の結果: PCA ratio (第 2 主成分 / 第 1 主成分%)は LQT7 では対照群より有意に高値を示したが、LQT1 とは差がなかった。【まとめ】 心電図の TU complex 領域の ICA により、LQT7S の U 波は、T 波の構成成分の一部ではなく、U 波だけを構成する IC であることが示された。ICA は他の LQTS や健常者に見られる U 波と ATS1 に見られる U 波の鑑別に有用で、ATS1 の診断に応用できる可能性がある。

### A . 研究目的

先天性 QT 延長症候群 7 型 (LQT7) は Andersen-Tawil 症候群, (ATS) と呼ばれ、心電図上の大きな U 波、QT 延長（または QU 延長）と二方向性心室頻拍、骨格系の異常（低身長、特異顔貌）周期性四肢麻痺を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。約半数の症例でイオンチャネル Kir2.1 をコードする *KCNJ2* 遺伝子の変異が検出され、それは ATS type1 と呼ばれる。しかし、ATS における大きな U 波の成因は十分に解明されておらず、QU 時間の延長や U 波の形態に基づいた診断基準も確立されていない。そこで独立成分分析 (independent component analysis, ICA) および主成分分析 (principal component analysis, PCA) による TU complex 波形の解析が LQT7 の診断および成因の解明に有用であるかどうかを検証した。

### B . 研究方法

#### 【対象】

遺伝子検査で *KCNJ2* 変異が検出され、LQTS タイプ 7 (ATS1) が確定している患者 6 例（年齢 6~46 歳、女性 4 例）LQT1 21 例を対象とし、心肺疾患を伴わず、薬剤を内服していない健常人 29 例を対照群とした。

#### 【方法】

##### 1) データ・サンプリング（心電図記録）

心電図記録はできるだけ電氣的ノイズが少ない検査室で蛍光灯を消し、生体アンプ (TEAC 社製、MA1000) を用いて行った。体表面電極には 11 個のアクティブ電極 (TEAC 社製 Au1) を使用し、時定数 3.0 秒、1,024 Hz で 10 チャンネルの時系列データとして収集した。チャンネル 1 は第 誘導、チャ

ネル2は第 誘導、チャンネル3は第 誘導、チャンネル4-9は胸部と左足間の双極誘導で、それぞれ通常の12誘導心電図のC1-C6(たとえばC1は第2肋間胸骨右縁・左足間の双極誘導)に相当する。チャンネル10は4C9で、第4肋間胸骨左縁とちょうどその背中側の位置との双極誘導とした。データはA/Dコンバータ(Elmec社製、EC-2360)を用いてデジタル化し、パーソナルコンピュータに保存した。C1-C6のデータは以下の式によりV1-V6に変換した。

$$V_i = C_i + (II + III) / 3 \quad (\text{ここで } i=1 \sim 6)$$

## 2) 心電図データの解析

データ解析の概略は以下の ~ のステップから構成されている。 ~ の詳細については筆者らの論文(Horigome H, Ishikawa Y, et al: Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 456-464)およびその supplement に記載されている。

TU 波領域を対象としたウェーブレット変換によるノイズ処理

デジタル化された心電図データのJ点から次心拍のp波の直前までを対象として、ウェーブレット変換を用いてノイズ処理を行った。

ランダムノイズ負荷法を用いた radical ICA

ICAの結果が局所的な最大値・最小値(local extrema)の影響を受けないように、標準偏差の倍数でノイズを発生させてランダムに負荷して radical ICA を行った。

ICAの結果からベストモデルを選択

radical ICAは、行う度に異なる結果が出るという特徴がある。各例で繰り返し160回ずつ行ったICAから最適のモデルを選択した。

PCA

TU 波領域のみを対象とした PCA を行った。PCAは高次元データが特定の方向に広くばらつくことを利用して、その特定の方向を抽出する方法である。もっとも大きなばらつきを持つ方向が第1主成分、第1主成分と直交し、次に大きなばらつきを持つ方向が第2主成分、以下同様である。得られた結果から、各例の第2主成分/第1主成分比(PCA ratio, %)を算出した。

## 3) ICA と PCA の比較

LQT 症例を ICA で得られた IC の数によって分け、正常対照群を加えた 3 群における PCA ratio の値を比較検討した。統計には R ソフトウェアを用い、前者には ANOVA と Bonferroni 法を用いた post hoc test を、後者には  $\chi^2$  乗検定、Fisher の正確な確率および t 検定を適用した。P<0.05 を有意水準とした。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)を遵守し、筑波大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で行った。得られた被験者のデータや個人情報、研究責任者および分担研究者の研究室にて管理され、秘密が厳守されることを保証したうえで研究を行った。また、LQTS 症例、健常者ともに、心電図記録の前に本研究の目的、方法、予想される結果について説明の上、同意を得て行った。

## C . 研究結果

ICAの結果

正常対照群全例でT波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1では5-6個、LQT7では5例で6個、1例で5個のICが検出され、LQTS 症例と健常者をICの数によってを明確に区別することができた。ICの数によってLQT1とLQT7を鑑別することはできなかった。

Andersen 症候群の6例ではいずれも大きなU波は2つのICから構成され、かつ、その1つ以上のICはT波を構成する成分ではなく、U波だけを構成するICであった。それに対して、LQT1や健常例で見られるU波はT波構成成分のICの一部であった。

遺伝子検査でATS1が確定した32歳男性の解析結果例を図1、2に示す。

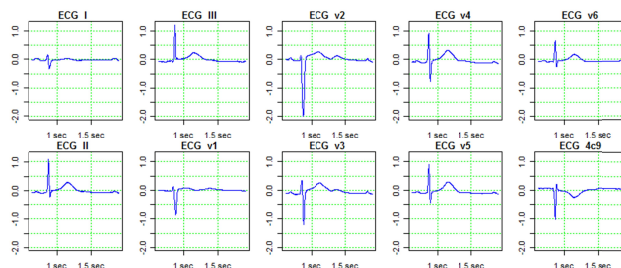


図1 32歳男性ATS1の体表面12誘導心電図  
大きなU波が認められる。

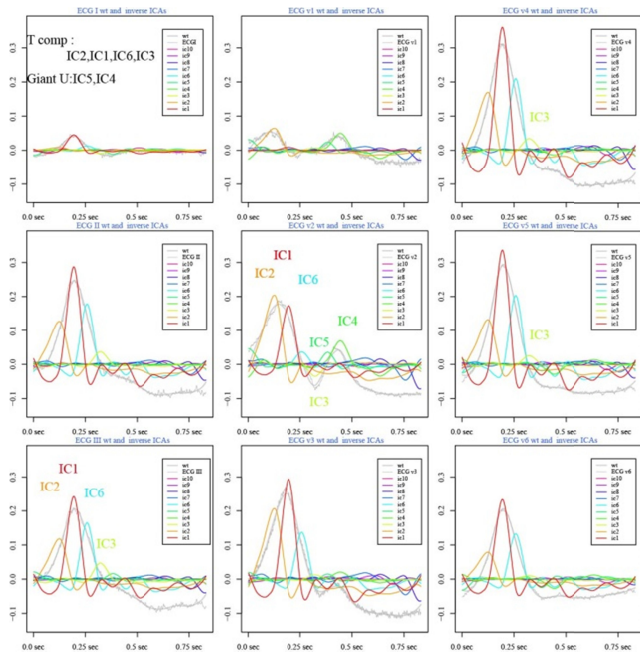


図2 標準体表面心電図(図1)を独立成分(IC)へ分解した結果、通常は4個の成分が6個検出された。そのうちIC5, IC4はU波を構成しT波の形成には寄与していない。T波はIC2, IC1, IC6, IC3で構成されている。PCA-ratioは15.8%。

#### PCAの結果

LQT7(6例)のPCA-ratioは9.7-20.9(24.7 ± 15.9)%で、LQT1、健常者群との間に有意差はなかった。LQT1(21例)のPCA-ratioは正常対照群(29例)よりも有意も高値を示した。3群のPCA-ratioを比較した結果を図3に示す。

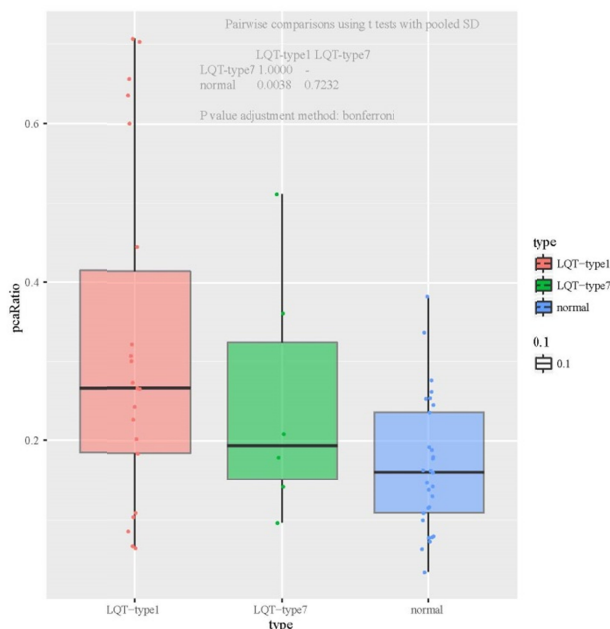


図3 LQT1, LQT7, 健常群のPCA-ratio

LQT1とLQT7を合わせてICの個数とPCA-ratioを比較した結果を図4に示す。IC6(6個のIC)の

PCA-ratioはIC4(4個のIC), IC5(5個のIC)と有意差があるが、IC4とIC5の比較では有意差がなかった。

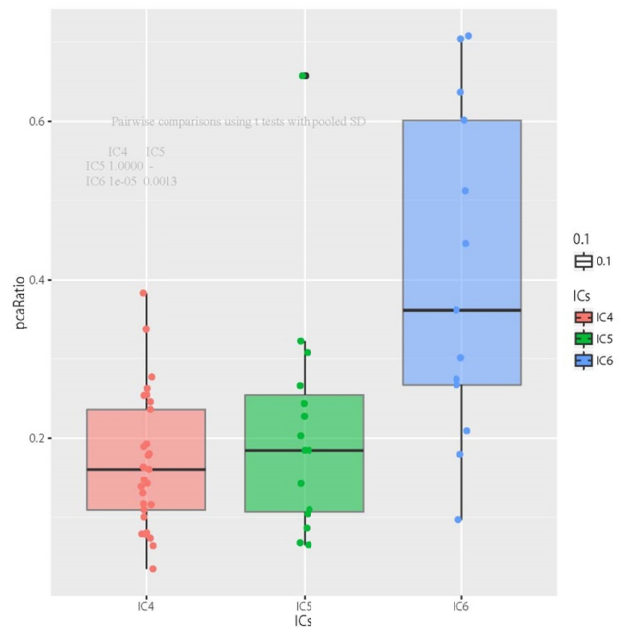


図4 ICの個数とPCA-ratioの関係

#### D. 考察

先天性QT延長症候群7型(LQT7)(Andersen-Tawil症候群, ATS)の約半数の症例ではイオンチャネルKir2.1をコードするKCNJ2遺伝子の変異が検出され、ATS1と呼ばれる。ATS1は二方向性心室頻拍や運動時/精神的緊張時の不整脈を呈するため、カテコラミン誘発多型性心室頻拍(CPVT)や他のタイプの先天性QT延長症候群(LQTS)との鑑別が問題となることがある。実際にKCNJ2変異を伴うCPVTも報告されている(CPVT3)。一方で、最近報告されたKCNJ2変異(R260P-KCNJ2)のATS1では多型性と二方向性心室頻拍がみられ、遮断剤の有効性が低く、フレカイニドで症状が消失した。一般にATS1では安静時の心室期外収縮の頻度が高く、二方向性心室頻拍の頻拍レートもCPVTに比べて遅めで、失神や突然死に至る率が少ない。それに対して、CPVTやLQT1、2では安静時に心室不整脈を呈することは少なく、運動時や精神的緊張時にVTが出現する。その頻拍レートも速く、torsade de pointes (TdP)を含め多型性と言われる特徴的なVT波形を呈し、心室細動へ移行して突然死に至る率も高いことが鑑別点となる。

ATS1の洞調律時の心電図の特徴は大きなU波とQT延長(またはQU延長)である。しかし、その成因は詳細には解明されておらず、他のLQTSや健常者でもU波が目立つことがあるため、それらとの鑑別は容易でない。今回、ICAを用いた心電図の波形解析において、ATS1の6例では

いずれも大きなU波は2つのICから構成され、かつ、その1つ以上のICはT波を構成する成分ではなく、U波だけを構成するICであった。それに対して、LQT1や健常例で見られるU波はT波を構成するICの一部であった。このことは、ICAがATS1の心電図診断において有用であるとともに、KCNJ2変異を何らかの形で表現している可能性を示唆している。しかしながら、ICAの結果における各々の独立成分(IC)がそれぞれ対応するイオンチャネル電流と対応しているわけではないため、今後さらなる研究が必要である。

### <ICAの心電図への応用>

ICAは近年開発された多変量解析の手法であり、観測された混合信号を加法的な成分に分離する方法である。各成分はガウスのでない相互に独立なものを想定する。臨床応用としては、妊婦の腹壁上で記録される胎児心電信号を母体の信号と分離する方法として導入されたのが始まりであるが、自然科学、社会現象、経済学など様々な分野で応用され、その有用性が認められている。ICAでは、通常fast ICAが用いられるが、雑音の影響を受けやすいこと、得られるICの数が予測できないこと、各ICの大きさと方向が不明であることなどの問題が指摘されている。また、施行するたびに異なる結果が得られるという問題もある。今回用いたRadical ICAではノイズ負荷なしでは同一の結果が得られるが、local extremaに陥るのを防ぐためにノイズ負荷を行った。また、ICAでは独立成分の個数が決定できないため、得られた複数の結果からベストモデルを選ぶのが重要と考えられた。

### <ICAのLQTS診断への応用>

我々はLQTS心電図の新しい解析法としてT波領域にICAを適用することにより、正常では検出されない過剰なT波の構成成分を検出でき、ICAがLQTSの診断に応用できることを報告してきた。本報告書でも示しているように、健常例のT波は4個の独立成分(IC)から成り立っているのに対して、LQTSのT波は過剰な成分が含まれていて、LQT1、LQT7では全例で5個か6個のICが検出された。これはIC一つ一つがそれぞれ別個のイオンチャネルに対応しているという意味ではない。また、過剰なICが変異チャネルに対応しているという意味でもない。再分極過程は多くのチャネルの総合的バランスによって形成されT波として表現される。過剰成分も、その再分極成分の1つという意味である。対象数が少ないため、今後大きな集団における追試が必要であるが、IC数はLQTSと健常者との鑑別には有用であったが、LQT1とLQT7との鑑別には役立たないことが示

された。

### <ICAとPCAの結果の比較>

従来、多変量解析による再分極過程の定量的評価法としてPCAを用いた報告があり、PCA ratio(第2主成分/第1主成分比で、値が大きいほどheterogeneityは大きい)は心血管系死亡の予測に有用であることが報告されている。本研究でもLQTSのPCA ratioは健常者と比べて高値をとることが示された。しかし、LQTSのタイプ診断における有用性は示せなかった。ICAとPCAの結果を対比してみると、ICAで6個のICが検出された症例ではPCA ratioも有意に高値を示した。これはIC6個の症例の方がIC5個よりもheterogeneityが高いことを示しているとも言える。今後症例数を積み重ねることにより、LQTSのイベント発生予測に利用できれば、ICAやPCAはさらに有用な方法になると考えられる。

### E. 結論

デジタル心電図のTU complex領域のICAにより、LQT7(ATs1)全例で大きなU波は2つのICから構成され、かつ、その1つ以上のICはT波を構成する成分ではなく、U波だけを構成するICであることが示された。ICAは他のLQTSや健常者に見られるU波とATS1に見られるU波の鑑別に有用で、ATS1の診断に応用できる可能性がある。

### F. 研究発表

#### 論文発表

- (1) Murakami T, **Horigome H**, Shiono J, Ishiodori T, Ban Y, Gomi S, Abe M. Prenatal Diagnosis of Congenital Absence of Aortic Valve: A Report of Two Cases with Different Outcomes and a Literature Review. Fetal Diagn Ther. 2015; 38(4):307-14. Epub 2014 Aug 22.
- (2) Sugano A, Ishizu T, Nakamura A, Kawamatsu N, Kato Y, Takahashi M, Kanemoto S, Seo Y, **Horigome H**, Hiramatsu Y, Aonuma K. Cardiac resynchronization therapy in a patient with a failing systemic right ventricle. Can J Cardiol. 2015; 31(6):819.e5-7. Epub 2015 Jan 14.
- (3) Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, **Horigome H**, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. Mod Rheumatol. 2015 Nov 20:1-7.

[Epub ahead of print]

- (4) 鈴木孝典、林 泰佑、小野 博、前野泰樹、**堀米仁志**、村島温子．母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子．日本小児循環器学会雑誌 2015; 32(1) 19-25

### 著書・総説

- (1) **堀米仁志**．【不整脈を科学する】突然死を識る・治す イオンチャネル病における突然死 先天性 QT 延長症候群 年齢層別にみた臨床像の特徴 リスク因子と突然死の予防 医学のあゆみ 2016; 256(6) 639-646
- (2) 住友直方、池田智明、前野泰樹、**堀米仁志**．胎児・新生児・乳児の不整脈管理．Fetal & Neonatal Medicine 2015; 7(3) 100-8

### 学会発表

- (1) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Nakamura A, Takahashi M, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K, **Horigome H**. Refractory tachyarrhythmias caused by ryanodine receptor type 2 gene mutation in two patients with left ventricular noncompaction. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/13
- (2) Kato Y, Nozaki Y, Takahashi-Igari M, Lin L, Nakamura A, **Horigome H**. Progressive atrial myocardial fibrosis in A 4-year-old girl with atrial standstill associated with SCN5A gene mutation. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/16
- (3) **Horigome H**, Yoshiaki Kato, Lisheng Lin, Takeshi Inaba, Miho Takahashi, Yoshihiro Nozaki, Akihiro Nakamura, Ryo Sumazaki. In utero diagnosis and treatment of long QT syndrome -Literature review with a special reference to the usefulness of MCG. Asian Symposium on Magnetocardiography 2015, Daejeon, Korea, 2015/11/3
- (4) 高尾 航、大原玲奈、眞弓みゆき、人見義郎、八木洋也、安部加奈子、永井優子、小畠真奈、**堀米仁志**、濱田洋実、吉川裕之．洞性徐脈の評価に胎児心磁図が有用であった症例．第67回日本産科婦人科学会学術講演会、横浜、2015年4月11日
- (5) 林 立申、**堀米仁志**、鈴木涼子、和田宏来、金井 雄、岩本真理、吉永正夫、須磨崎 亮．幼児の心血管危険因子に与える本人と保護者の生活習慣の影響．第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月18日
- (6) 石川伸行、亀田有里、**堀米仁志**、加藤啓輔、中尾朋平、吉見 愛、村上 卓、塩野淳子、小池和俊、土田昌宏．化学療法後小児がん患者の心エコー・スペクトルトラッキング法を用いた心

機能評価．第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日

- (7) 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、**堀米仁志**．小児病院が関わる心疾患患者の妊娠の問題．第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日
- (8) 林 立申、高橋実穂、森田篤志、永藤元道、野崎良寛、中村昭宏、加藤愛章、小関 剛、小倉剛、小畠真奈、濱田洋実、**堀米仁志**．胎児心磁図により出生前に徐脈・房室ブロック・QT延長の合併を診断された18トリソミーの1例．第30回日本生体磁気学会大会、旭川、2015年6月5日
- (9) 原 モナミ、林 立申、今井綾子、星野雄介、野崎良寛、竹内秀輔、酒井愛子、石川伸行、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、須磨崎 亮．心室頻拍を呈し、異なる治療戦略を選択した4新生児例．第109回茨城小児科学会、つくば、2015年6月7日
- (10) 村上 卓、塩野淳子、石橋奈保子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂有希子、**堀米仁志**．心房中隔欠損症・心房中隔欠損閉鎖術が小児の身体発育に及ぼす影響．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (11) **堀米仁志**、中村昭宏、石津智子、野崎良寛、林立申、加藤愛章、高橋実穂、松原宗明、平松祐司．成人先天性心疾患外来の現況と紹介患者の心肺運動負荷テストを含めた重症度評価．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (12) **堀米仁志**、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本真理、吉永正夫．主成分分析と独立成分分析を用いた先天性QT延長症候群のT波の解析 - LQT1とLQT3における解析 - ．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (13) 松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、阿部正一、平松祐司．心房細動を合併した成人先天性心疾患患者に対するRadial手術の有用性．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (14) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志**．省略4誘導心電図による小児期早期再分極所見の検討．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (15) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、**堀米仁志**、平松祐司．狭小肺動脈PAI 100でFontan手術を行った3例．第51回日本小児循環器学会総会・学

術集会、東京、2015年7月16日

- (16) 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、**堀米仁志**、森崎裕子．多彩な症状を呈した ACTA2 遺伝子変異の1例．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (17) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志**．先天性筋線維タイプ不均等症に拡張型心筋症を合併した3例．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (18) 指宿知子、松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、阿部正一、平松祐司．高侵襲小児開心術後の非外科的持続性出血に対する第VII因子製剤の有効性．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (19) 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、野崎良寛、中村昭宏、**堀米仁志**、松原宗明．低形成中心肺動脈を有する肺動脈閉鎖、心室中隔欠損、主要体肺側副動脈に対する姑息的右室流出路形成を含めた肺血流の調整．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (20) 林 立申、**堀米仁志**、岩本眞理、宮崎あゆみ、徳田正邦、久保俊英、吉永正夫．幼児の心血管危険因子値に与える本人、保護者の生活習慣の影響 ～全国調査～．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (21) 平松祐司、吉村幸浩、松原宗明、高橋実穂、加藤愛章、**堀米仁志**、阿部正一、寺田正次．Pulmonary cusp and annular extension technique によるFallot四徴症根治術；新術式導入後4年までの評価．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (22) 阿部正一、坂 有希子、野間美緒、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、**堀米仁志**、松原宗明、平松祐司．Kreutzer techniqueによるファロー四徴症、肺動脈弁欠損の治療．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (23) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、**堀米仁志**、平松祐司．小児心臓手術後のECMO (Extracorporeal membrane oxygenation)の経験．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (24) Yoshinaga M, **Horigome H**, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleeping and around wake-up periods in school-aged patients with long QT syndrome and age-matched healthy controls. 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015年7月29日
- (25) 石津智子、瀬尾由広、**堀米仁志**、山本昌良、町野智子、青沼和隆．新しい右室3次元エコー スペックルトラッキング法による右室駆出率の計測精度．第63回日本心臓病学会学術集会、横浜、2015年9月18～20日
- (26) 石川伸行、塩野淳子、村上 卓、**堀米仁志**．血球貪食症候群を合併した川崎病の3例．第35回日本川崎病学会・学術集会、鹿児島、2015年10月9日
- (27) 石川伸行、塩野淳子、塙 淳美、村上 卓、**堀米仁志**．房室ブロックを伴った急性心筋炎5例．第110回茨城小児科学会、日立、2015年11月15日
- (28) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志**．KCNJ2 遺伝子変異による Andersen-Tawil 症候群に対する Flecainide, Nadolol 併用療法の効果．第20回日本小児心電学会学術集会、静岡、2015年11月28日
- (29) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聡、川滝元良、**堀米仁志**、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、白石 公、坂口平馬、上田恵子、池田智明．胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈薬投与の臨床試験 副作用報告 (第2報) ．第22回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016年2月19日
- (30) 村上 卓、**堀米仁志**、塩野淳子、石川伸行、雪竹義也、藤木 豊．予後不良な染色体異常の出生前診断が在宅医療移行に及ぼす影響．第22回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016年2月20日

## G. 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