

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
に関する研究

研究代表者

橋口照人 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

本事業は、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及するので、本症全体の診療水準が向上し、更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。

今年度（3年計画の3年目）も全国からの症例相談を途絶えることなく受け、自己免疫性凝固第 XIII (13) 因子欠乏症、VIII (8) 因子欠乏症（後天性血友病 A）、第 V (5) 因子欠乏症、VWF 欠乏症の確定診断および除外診断により解析を依頼された症例の治療方針の決定に大きく貢献した。積極的に学会発表、論文発表を行い、疾患の周知、啓発に努めた。令和5年度の目標であった難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリは体制を整えたが進捗については課題として残った。以上のように、本事業は概ね順調に進捗している。

研究分担者

山口宗一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授

小川 孔幸

群馬大学・医学部附属病院 講師

惣宇利 正善

山形大学大学院医学系研究科 准教授

和田 英夫

三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト

朝倉 英策

金沢大学附属病院 准教授

家子 正裕

札幌保健医療大学 教授

構築した「難病プラットフォーム」を活用して、1年目は症例レジストリ運用を円滑化し、2、3年目は拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を開始して情報の完全性を担保し、記録を長期保存することによって、将来にわたって本症の実態解明と診療水準向上を可能にしたい。

II. 必要性

本症は、各凝固・抗線溶因子の後天性欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。対象とする「自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D)、自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症 (AiVWFD)、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 等」は難病4要素を満たしており、超高齢社会となった我が国では症例数が増加している。

AiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D は調査を継続しており、患者公的支援の「公平性」という点からは残る自己免疫性凝固因子欠乏症 (AiCFD) も新たな対象疾患として調査し、診断基準を作成して指定難病 288 に追加したいと考える。

A. 研究目的

I. 目的

本事業は、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することが主な目的であり、その診療の均てん化が究極の目標である。3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、上述した診療指針を普及させつつ、AMED と連携して

AiCFDは小児でも報告され、先天性凝固因子欠乏症も高齢で発見されているので、小児・成人を一体的に研究・診療する体制構築が望まれる。

III. 特色・独創性

AiCFD全体を網羅的に調査し、各疾患の診断基準を公平に統合することが本研究の特色であり、世界に例がなく極めて独創的である。また、AiF13D研究では世界をリードして情報発信している。AiVWFDやAiF10Dの頻度はこれまでに報告がない。

IV. 現在までの研究との関係

AiF13Dの診断基準、検査・診断のアルゴリズムを作成し、国内外で確立してきた。本研究を通じてAiF13D, AiF8D, AiVWFD, AiF5D, AiF10Dはそれぞれ厚生労働省指定難病288-1, 288-2, 288-3, 288-4, 288-5として採用された。

【期待される効果】

本研究の全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等の確立、普及及び改定等が実現するので、本症全体の診療水準の向上が期待される。また、症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。現に、本研究により、出血症全体のデータが蓄積され、厚生労働関連の政策に資する情報が提供され、指定難病288の採用と追加に貢献している。また、班研究の成果を国際学会や国際学術雑誌で公表することによって、国際的にも本症の医療水準の向上に貢献することが可能になる。

【長期的な効果】

本研究は、AiF13Dの実態調査として開始されたが、当初は除外されていたAiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D等も包含して自己免疫性出血症全体を「公平に」対象とする網羅的な事業へ発展してきた。この過程で、一つの疾患で有用性が証明された検査、診断、治療方法が他の疾患にも応用され、各疾患を効率良く確定診断することができるようになる。AiCFDには共通の免疫機序が働いている可能性が高く、免疫抑制薬を用いた共通の「ステップアップ療法」あるいは「トップダウン療法」を適用することにより抗体産生をより効果的に停止させることが可能になるのみならず誤診・見逃しに基づく無用あるいは有害な免疫抑制療法を回避できるので医療経済上も大きな利点がある。

B. 研究方法

I. 研究体制

研究を効率的かつ効果的に推進するため、領域

内の主な疾病を網羅し、全国をカバーした組織体制を整備する。1) 研究代表者(橋口); 全体を統轄。2) 副代表者(小川・惣宇利); 代表者を補佐。3) 研究分担者6名; 定期全国調査の実施(山口)、各疾患の診断; AiF13D(惣宇利); AiF8D(家子、小川); AiVWFD(小川、山口); AiF5DとAiF10D(家子、和田、朝倉)。4) 研究協力者40名; 症例の発掘、疫学統計専門家: 鹿児島大学 郡山千早教授、レジストリ専門家: 鹿児島大学 堀内正久教授、研究顧問: 山形大学 一瀬白帝名誉教授

研究計画

II. 基本デザイン

3年間本症症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行い、広報、講演、ホームページ(HP)での公開等を通じて国民へ研究成果を還元する。

全国調査結果をまとめて疾患実態の基礎データとする。また、症例相談ならびに対象者の臨床データ、鑑別診断、研究検査等を蓄積して、指針作成の参考にする。先天性や非自己免疫性(消費亢進、産生低下)の凝固因子低下症の鑑別法についても診療ガイドに明記する。

III. 具体的な研究計画全期間:

1) 広報活動

学会、研究会発表、本研究班HP、難病情報センター、日本血栓止血学会等のHPで本症や本研究事業を周知する。

2) 症例実態調査

- 主治医からの症例相談を事務局、研究分担者、研究協力者が通年受付ける。
- ホームページを基盤としたwebアンケート調査を行う。
- 本研究班HPに調査活動、症例登録活動状況等を掲示して連絡・回答を喚起する。
- 構築したAMED難病プラ症例登録レジストリを活用し、症例情報を蓄積する。
- 主治医メーリングリストで新規症例の登録、診断済み症例情報の更新を促進する。
- 対象疾患の症例報告を事務局、研究分担者が定期的に文献検索する。

3) 臨床研究・調査

- 症例相談、調査からの症例発掘、出血評価票等による登録スクリーニング

- b. 統一特別検査及び研究検査の実施と解析、まとめ
- c. インヒビター・自己抗体検出法の改良
- d. 高齢発症の先天性凝固因子欠乏症、AiCFD 類似疾患の鑑別方法の検討
- e. AiCFD 疑い小児症例のデータ収集と解析
- f. 止血療法と抗体根絶療法の追跡調査により治療効果判定法の策定と検証
- g. 複数凝固因子欠乏に対応する為に現行検査診断アルゴリズムを改定

- a. 本疾患の極めて多彩な症状と検査所見、病態との関連を解析
- b. F2 自己抗体に加え aPS/PT などの抗リン脂質抗体の出血への関与を検討
- c. 難プラデータベースに AiF2D に適合する入力項目を追加して、症例登録

1)～6)に共通

- a. 新規および蓄積症例のレジストリ・バイオレポジトリの本格的稼働による各疾患の病態解明を進捗させる（評価委員会のコメント）

IV. 令和5年度（抜粋）：

1) AiF13D

- a. 検査を中心に診療ガイドの改訂
- b. 引き続き症例を確定診断して情報を収集、症例の病態について解析
- c. FXIII (13)活性の新規測定法を診断基準に反映させる

2) AiF8D

- a. 引き続き症例情報・疾患病態を蓄積・検討する。
- b. 抗第 VIII 因子抗体測定を普遍化して、治療効果・寛解判定方法に反映させる

3) AiVWFD

- a. 引き続き診療ガイドの改訂作業、鑑別疾患の鑑別・除外方法を検討
- b. システマティックレビューを作成して疾患概念を広報
- c. 抗 VWF 抗体の検出方法を試作して実症例にて検討

4) AiF5D

- a. AiF5D 診療ガイドラインの作成
- b. 抗第 V 因子抗体測定を普遍化して確定診断法について広報する
- c. 引き続き情報を収集して症例の多彩な病態について解析する
- d. ループスアンチコアグラントとの鑑別方法を広報する

5) AiF10D

- a. AiF10D の診療ガイドを作成
- b. 引き続き症例を確定診断して情報を収集、症例の病態について解析、鑑別疾患について解析

6) その他の AiCFD

（倫理面への配慮）

全国からの症例相談により解析が必要とされた場合は 2021 年 6 月 30 日に施行された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠して、共同研究機関になっていただく臨床研究倫理審査の手続きを鹿児島大学にて一括審査として行った。原則として共同研究機関の倫理審査委員会の承認を得る必要はない。鹿児島大学の倫理委員会における一括審査・承認の後、共同研究機関における研究開始の前に、上記倫理指針に基づき共同研究機関の施設長より研究実施の許可を受ける。

精密検査、家族調査の段階で先天性凝固・抗線溶因子欠乏症であることが判明した場合も症例を放置せず、既存の組織、施設と連携して適切な医療が受けられる協力体制を形成する。なお、調査活動の精密検査で得られたデータは症例の主治医に提供し、診療に活用していただく。

C. 研究結果

今年度（3年計画の3年目）も研究班の努力により以下の成果を挙げた。

I. 研究班全体活動の成果

1) **臨床研究倫理審査**：全国からの症例相談により解析が必要とされた場合は 2021 年 6 月 30 日に施行された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠して、共同研究機関になっていただく臨床研究倫理審査の手続きを鹿児島大学にて一括審査として行った。原則として共同研究機関の倫理審査委員会の承認を得る必要はない。鹿児島大学の倫理委員会における一括審査・承認の後、共同研究機関における研究開始の前に、上記倫理指針に基づき共同研究機関の施設長より研究実施の許可を受ける。

2) **HPの活用**：HPにリンクされている「均てん化」研究班のHP <https://kintenkajp/> を参照して症例相談に至る件数が増加した。

3) **診療ガイド**：AiVWFと AiF5Dの診療ガイドの改定、あるいは作成する準備を開始した。

令和3年8月に再提案して指定難病検討委員会にて審議いただいていた、AiFXIII(13)Dと AiFV(5)Dの診断基準の改訂案を令和5年9月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に提出して改訂された(資料1)。

4) **全国からの症例相談**：令和4年4月の山形大学から鹿児島大学への研究代表機関移管後も順調に全国より症例相談を受け新規の相談件数は48機関、52症例であった。当該疾患疑い症例の解析・確定診断を行い、診断・治療に貢献するとともに臨床データを収集した(資料2)。鹿児島大学臨床研究倫理審査委員会の一括審査にて承認を得た分担研究機関は全国30施設となり新たに2施設が申請中である。

5) **抗凝固因子自己抗体検出法の確立と実験的精密検査実施**：抗FXIII(13)-Aサブユニット抗体、抗FXIII(13)-Bサブユニット抗体、抗FV(5)抗体、抗FVIII(8)抗体、抗VWF抗体の抗凝固因子自己抗体検出法を活用、改良して本疾患疑い症例の実験的精密検査を継続実施した。

6) **レジストリ・レポジトリ**：研究班に症例相談があり一連の倫理審査の手続きを完了後に採取された解析後の検体はレポジトリして保管した。難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリにより疫学情報を構築する体制を整えた。

7) **疾患の広報**：指定難病288の啓発・周知を目的として当該疾患について日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」の「オピニオン」欄に掲載した(資料3)。

8) **研究成果公表**：本疾患に関する研究成果を多数の学会で報告し、特に研究のまとめや解説を多数の学術雑誌に発表して、周知に努めた。

9) **研究班の連携と事業遂行**：オンラインで令和5年8月3日に令和5年度第1回班会議、令和6年2月27日に第2回班会議を行った(資料4)。

II. 疾患別の成果

1) AiF13D

a. 診断基準改訂

令和3年8月に再提案して指定難病検討委員会にて審議いただいていた、AiF13Dと AiF5Dの診断基準の改訂案を令和5年9月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に提出して(資

料1) 改訂された。

b. 第XIII/13因子の活性測定方法の検証

第XIII/13因子の活性測定方法を検証し、より高感度かつ的確に第XIII/13因子インヒビターを検出できるように改良を行った。今年度の改良ではF13高値の血漿まで直線性を改善することができ、さらに α 2-PI欠乏の影響を除外することができるようになり、AiF13Dを診断する上でより信頼性が高まったと考えられる。

c. 病態の解析

- ・8例のAiF13D疑い症例を精査し、4例の抗FXIII抗体・インヒビター陽性症例を確認した(資料5)。
- ・本年度診断確定したAiF13D4症例のうち、1症例ではFXIII-A抗原が検出されるもののFXIII-A₂B₂が検出されない典型的なAa型インヒビター症例であり、残る3症例ではFXIII-A抗原も検出されず、クリアランスの促進が強く示唆された。
- ・抗FXIII自己抗体の中で触媒活性のないBサブユニットに対する自己抗体が、第XIII因子のクリアランス亢進だけでなく第XIII因子のフィブリンへの架橋を阻害することを報告した(資料6)。
- ・AiF13Dの発症は高齢者に多く、根治には免疫抑制療法を行うが、免疫抑制療法は致死的な感染症のリスク因子にもなることからフレイル状態にある高齢者のAiF13Dの症例に免疫抑制療法を選択せず保存療法で経過観察をすることが有用な選択肢であることを報告した(資料7)。
- ・血漿検体をFXIII(13)欠乏血漿で2倍に希釈して反応を行うことで、標準血漿の200%を超えて抗原量との相関性を示せるように改善の上、実地に試用した。

d. 大動脈瘤に伴う慢性DICによる二次性F13Dとの鑑別点の検討

3年目においてもAiF13D疑いとして相談のあった出血性素因のうち、多くの症例では大動脈瘤に起因する線溶亢進型DIC(しばしば第XIII因子活性が低下)であった。AiF13Dと大動脈瘤に起因する線溶亢進型DICの鑑別や治療のポイントにつき学術専門誌で発表した(内科2023(資料8)、日本医師会雑誌印刷中(資料9)、日本検査血液学会雑誌印刷中(資料10))。

2) AiF8D

a. 病態の解析

- ・第VIII因子活性が20%程度の軽症血友病AでありながらAPTTの延長が高度の場合、ループスアンチ

コアグラント陽性を併せ持った軽症血友病 A もありうることを発見した(第 46 回日本血栓止血学会学術集会(2024 年 6 月)発表予定、資料 11)。

・凝固波形解析による第 VIII 因子製剤とエミシズマブ投与症例の凝固能の比較を行い、エミシズマブの影響を受けずに第 VIII 因子活性の測定が可能であることを第 70 回日本臨床検査医学会学術集会で発表した。(資料 12)

3) AiVWFD

a. 病態の解析

・東北大学加齢医学研究所 堀内久徳先生のご指導ならびに必要物品の購入等により VWF マルチマー解析を鹿児島大学にて実施可能となり、令和 5 年 6 月には、研究班に相談のあった自己免疫性 von Willebrand 病症例の病型、病因解析の依頼に対して、VWF マルチマー解析を行い、その解析結果を報告した(資料 13)。

・抗 VWF 自己抗体検出法の改良が進捗して測定法の詳細について検討中である(資料 14)。令和 6 年 3 月には検出法の試用が可能となった。

b. 後天性 VW 症候群の鑑別・除外方法の検討

・AiVWFD の鑑別疾患について国内外の報告例の調査を継続している(資料 15)。

・心弁膜疾患症例の後天性 VWD の病態解析ならびに発症予防を目的として心臓血管外科学分野との共同研究を進めている(資料 16)。

4) AiF5D

a. 診断基準改訂

令和 3 年 8 月に再提案して指定難病検討委員会にて審議いただいていた、AiF13D と AiF5D の診断基準の改訂案を令和 5 年 9 月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に提出して(資料 1) 改訂された。

b. 病態の解析

・第 V(5) 因子はその酵素作用を発揮するにあたって陰性荷電リン脂質を必要とする。そのため陰性荷電リン脂質阻害作用を有するループスアンチコアグラントが存在すると、第 V(5) 因子活性の見かけ上の低下、および第 V(5) 因子インヒビター偽陽性を示すことが分かった(資料 17: Int J Hematol. 2022)。

・したがって、AiFVD の確実な診断のためには、第 V

因子に対する自己抗体の存在を証明することが重要であり、ELISA による測定が最も簡便である。この点は、AiFVD に限らず、AiFVIIID や AiFIID でも同様である(資料 18: Explor Immunol. 2023)

・出血の原因が AiF5D の一つの病態ではなく、線溶亢進型 DIC の合併がありうることを世界で初めて発見した(資料 19: Int J Lab Hematol, in press)。この場合、AiF5D と線溶亢進型 DIC の両者の治療によって初めて良好な止血が可能となる。出血傾向の原因が複数の場合があることを念頭において診療にあたるべきと考えられた。

・上記の AiF5D と線溶亢進型 DIC 合併症例に対して、プレドニゾロン、アピキサバン、トラネキサム酸の併用療法は 4 年以上の「長期間」にわたり有効かつ安全な治療であることを明らかにした(第 46 回日本血栓止血学会学術集会(2024 年)で発表予定(資料 20))。

5) AiF10D

a. 病態の解析

・AiCFD は凝固因子に対して中和活性を持つインヒビター型とクリアランス亢進型の自己抗体、あるいはその両方の性質を持つ自己抗体が存在するがクリアランス亢進型の自己抗体はクロスミキシング試験や混合試験のような凝固因子活性阻害試験では検出できない。今回、中和活性を持たない抗 FX 自己抗体を検出し AiF10D と確定診断し報告した(資料 21)。

・Pubmed、医学中央雑誌を用いて文献検索を行い、54 名の後天性血液凝固 X 因子欠乏症を抽出し、非アミロイド、非免疫性と自己免疫性の臨床像と検査診断法について比較検証し国際学術雑誌に報告した(資料 22)

・AiF10D 症例は、AL-アミロイドーシスに起因する第 X 因子活性低下の症例と的確に鑑別することが臨床的に最も重要である。第 X 因子インヒビターとの鑑別が問題になった AL-アミロイドーシスの症例を英文専門誌で報告した(資料 23, Exp Hematol 2023)。

・AiF10D と AL-アミロイドーシスに起因する第 X 因子活性低下の鑑別のためには、線溶活性化マーカーである PIC を含む凝血的検査の的確な施行が重要なことを書籍にて論文化した(臨床に直結する血栓止血学(改訂 3 版) 印刷中(資料 24))。

6) その他の自己免疫性凝固因子欠乏症(自己免疫性第 II/2 因子(F2, プロトロンビン;PR)欠乏症[AiF2D, AiPRD]、自己免疫性フィブリノゲン(Fbg, 第 I/1 因子;F1)欠乏症[AiFbgD, AiF1D]など)

a. 病態の解析

・ AiFIID のほとんどは Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) の1病態として存在しており、凝固因子に対する中和抗体を有する他の凝固因子インヒビター症例とは異なり、第 II(2)因子(prothrombin) に対するクリアランス抗体による低プロトロンビン血症であることが分かった(資料 25: 家子正裕, Int J Hematol. 2019)。したがって、確定診断のための検査は、第 II(2) 因子活性に加えて第 II(2) 因子に対する自己抗体量を ELISA 等で確認することが必要である。従来のベセスダ法によるインヒビター力価は正常な症例が多いが参考として必要と思われる。

・ AiFIID は過去に報告された 1 例を除いて全例が Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) であり、第 II(2) 因子(prothrombin) に対するクリアランス抗体による低プロトロンビン血症であることが分かった。今後も引き続き慎重に AiFIID 単独例を調査するが、LAHPS の診断方法に関しては発表済みである(資料 25: Int J Hematol. 2019、資料 18: Explor Immunol. 2023)。これを基に診断基準を作成する予定である。

III. 各研究分担者の成果:

各研究分担報告書で詳述する。

D. 考察

令和 5 年度においても全国からの症例相談を途絶えることなく受付け、また分担研究者の役割が円滑に実行され自己免疫性凝固第 XIII (13) 因子欠乏症、VIII (8) 因子欠乏症(後天性血友病 A)、第 V(5) 因子欠乏症の確定診断により解析を依頼いただいた症例の治療に貢献できたことは喜ばしいことであった。

原因不明の出血症状が現れた際、欠乏が推定される凝固因子の自己抗体の有無の確認が診断ならびに治療方針の決定に大きく貢献する。これまでの研究班の活動により「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症」の疾患概念は全国に認識されてきているため、本疾患の鑑別診断は益々重要性が高まっていると考える。

以下に、研究により得られた成果の今後の活用・提供の観点から 4 つの考察を述べる。

【客観的な診断基準・重症度分類の策定・向上の観点から】

- ・ 新規の症例相談を受けた際に臨床研究倫理委員会の一括審査の手続きが軌道に乗り、確定診断のための解析も順調に進捗した。既に構築している難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリの稼働効率を上げて疫学情報の基盤を構築することが次年度の課題である。
- ・ 指定難病検討委員会で審議いただいていた AiF13D と AiF5D の診断基準改訂がなされた。AiVWFD と AiF5D の診療ガイドの改定、作成を継続する。
- ・ 令和 5 年度に予定していた本症の実態を把握するための web アンケートによる全国調査は得られる情報の正確性を保証できず施行しなかった。方法、アンケートの内容を吟味して次年度に実施したい。

【関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発の観点から】

- ・ ホームページ (<https://kintenka.jp/>) を基盤として研究班の活動紹介を積極的に展開する。
- ・ 令和 6 年度も本研究班の研究成果を多数の学会、学術雑誌に発表して疾患概念の普及、啓発に努める。

【早期診断、移行期も踏まえた難病診療に協力の観点から】

- ・ 全国からの症例相談は相次いでおり、本症が疑われた際の早期診断、初期ならびに中長期の治療方針、方法について難病診療連携拠点病院、難病相談センターとの連携をとって進めていく。難病相談センターの患者向けホームページの更新も積極的に行い新しい情報を提供する。

【AMED 実用化研究との連携との関係から】

- ・ 本研究班の活動により本症の簡易診断の測定法の開発、実用化は非常に重要であることから、実用化に向けての研究も進めていく。

E. 結論

令和 5 年度(3 年計画の 3 年目)も全国からの症例相談を途絶えることなく受付け、確定診断のための解析を行い治療方針の決定に貢献した。また、第 XIII (13) 因子活性、第 VIII (8) 因子活性の新規の測定法を開発した。研究班の活動により本症の周知・啓発が進んでいることから、原因不明の出血症状を認めた際の本症の鑑別診断は益々重要性を増している。今年度の活動からも確定診断のための抗凝固因子抗体の測定は必須であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

それぞれの分担研究報告書に記載した。

学会発表

日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム
橋口照人、朝倉英策、家子正裕、小川孔幸、酒
井道生、惣宇利正善、山口宗一、和田英夫、一
瀬白帝（『自己免疫性出血症診療の「均てん化」
のための実態調査と「総合的」診療指針の作
成』研究班）自己免疫性凝固因子欠乏症：「均て
ん化」研究班活動の報告．2024年2月17日，東
京．

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
なし