

クロスミキシングテストによる病態鑑別方法

内藤 澄悦^{*1}, 家子 正裕^{*2}, 吉田 美香^{*1}, 高橋 伸彦^{*2},
熊野 穰^{*3,4}, 鈴木 健史^{*2,4}, 伊藤 昭英^{*1,5}

*1 北海道医療大学病院 臨床検査部

*2 北海道医療大学 歯学部 内科学講座

*3 北海道医療大学 薬学部 分子生命科学講座

*4 シスメックス株式会社 凝固プロダクトエンジニアリング本部

*5 北海道医療大学病院 内科・個体差健康科学センター：北海道石狩郡当別町金沢 1757 (〒 061-0293)

要 旨

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長は、凝固因子欠損や凝固因子インヒビターなどの出血を呈する症例で認められるが、血栓症の危険因子であるループスアンチコアグラント (LA) 症例でも認められる。これらの病態の鑑別診断として APTT によるクロスミキシングテストが行われる。自動希釈機能を用いて全自動で施行できる凝固測定装置の販売に伴い、本検査方法は徐々に浸透しつつあると感じる。本研究では、クロスミキシングテストをさらに普及させることを目的とし、LA、凝固因子欠損、凝固因子インヒビター検体を用いてクロスミキシングテストを行ったので、その測定結果と解釈方法について報告する。

LA、凝固因子欠損、凝固因子インヒビター症例をそれぞれ 7 例、12 例、4 例用いて、全自動血液凝固測定装置 CS-2400 (シスメックス社) の自動希釈機能によりクロスミキシングテストを実施した。グラフの判定方法は目視判定法と Index of Circulating Anticoagulant (ICA) を用いて比較した。

LA 検体では、目視判定法で 7 検体中 6 検体、ICA で全検体をインヒビターパターンと判定した。凝固因子欠損と凝固因子インヒビターでは、目視判定法と ICA とともに全検体でそれぞれ凝固因子欠損パターン、インヒビターパターンと判定された。

クロスミキシングテストによる LA の判定は目視と ICA の両方を用いることで精度が上昇すると考えられる。クロスミキシングテストは LA、凝固因子欠損、凝固因子インヒビターを鑑別する方法として極めて有用な方法と考えられる。

キーワード APTT, クロスミキシングテスト, ループスアンチコアグラント, 凝固因子インヒビター

はじめに

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は、プロトロンビン時間 (PT) とともに最も一般的に行われている凝固検査である。APTT は内因系凝固因子活性の確認に用いられる検査であり、APTT の延長は内因系凝固因子の低下または欠損などの異常を意味する¹⁾。しかし、近年では内因系凝固因子の異常に加えて、後天性血友病を始めとする内因系凝固因子に対する凝固因子インヒビターや抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid syndrome) の責任抗体の一つであるループスアンチコアグラント (LA) の測定

に APTT が用いられるようになってきた。内因系凝固因子の異常および凝固因子インヒビターの病態は出血傾向という臨床症状を招くが、LA は血栓傾向という臨床症状に繋がる。明確な臨床所見を有するそれぞれの典型的な症例では鑑別は決して難しくないので思われるが、実際には出血、および血栓症状の乏しい症例や APTT の延長が軽微な症例では鑑別診断が困難な場合も少なくない^{2,3)}。このような APTT 延長症例の病態鑑別方法として用いられる検査方法がクロスミキシングテストである。本検査方法は凝固因子インヒビター定性 (クロスミキシング試験) として保険点数が認められ、また、自動希釈

機能を用いて全自動で施行できる凝固測定装置の開発・普及に伴い、徐々に浸透しつつあると思われる。本研究では、クロスミキシングテストをさらに普及することを目的として、APTT 延長を示す病態を中心に装置の自動希釈機能を用いて測定した結果とその解釈方法について若干の考察を加えて報告する。

クロスミキシングテストの概要

クロスミキシングテストは、正常血漿と患者血漿を一定の比率で混和後に APTT などの凝固時間を測定し、測定結果をグラフ上にプロットして、グラフパターンから病態を診断する方法である。クロスミキシングテストには、正常血漿と患者血漿を混和した直後に APTT を測定する即時反応と、正常血漿と患者血漿を混和して 37°C で 2 時間インキュベーションした後に APTT を測定する遅延反応がある。即時反応と遅延反応とが同様に、上に凸または直線型の反応曲線を示した場合に LA パターンと判断し、遅延反応でより上に凸の傾向が強くなれば凝固因子インヒビターパターンと判断する。一方、即時反応と遅延反応の両方で下に凸の反応曲線を示した場合は凝固因子欠損パターンと判断する (図 1)⁴⁾。正常血漿と患者血漿の混合比率は即時反応で 10:0, 9:1, 8:2, 5:5, 0:10 の 5 ポイント、遅延反応で 10:0, 5:5, 0:10 の 3 ポイントが推奨されている (図 2)⁵⁾。

LA は抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid syndrome: APS) の責任抗体の一つであり、「個々の凝固因子活性を阻害することなく、リン脂質依存性の凝固反応を阻害する免疫グロブリン」と定義される⁶⁾。LA は凝固反応を阻害するリン脂質依存性のインヒビターであり、正常血漿と患者血漿を混和した血漿では患者血漿中の LA が凝固反応を阻害するため凝固時間延長を示す。クロスミキシングテストでは混合血漿の凝固時間が延長するため、上に凸または直線型のパターンを示す (図 1 - A)。凝固因子異常は血友病などの先天的な凝固因子欠損の症例である。患者血漿は凝固因子活性が欠損しているが、正常血漿と混合することで凝固因子が補充されるため、混合血漿の凝固時間は正常値に近い値を示し、下に凸のパターンを示す (図 1 - B)。凝固因子インヒビターは後天性に凝固

因子に対するインヒビターが出現し、その結果、凝固因子活性が著しく低下して、突発的な皮下出血や筋肉内出血などの出血症状を呈する疾患である。凝固因子インヒビターは時間と温度依存性に凝固因子の活性を阻害するため、正常血漿と患者血漿の混合直後は抗体が十分に反応せず、明らかな上に凸のパターンは呈しないが、37°C のインキュベーションによって 2 時間後には、上に明確な凸のパターンを示す (図 1 - C)。本研究では、LA、凝固因子欠損、凝固因子インヒビターの検体を用いてクロスミキシングテストを行い、病態の鑑別方法について検討した。

対象および方法

1. 測定試薬および装置

試薬は APTT 試薬としてトロンボチェック APTT-SLA (シスメックス社)、塩化カルシウム溶液として 20mM 塩化カルシウム液 (シスメックス社) を用いた。混合用の正常血漿には Pooled Normal Plasma (Precision BioLogic 社) を用いた。

LA 確認試験には Staclot LA (ロシュ・ダイアグノスティックス社) を用い、添付文書に従い 8.0 秒以上を陽性と判定した。

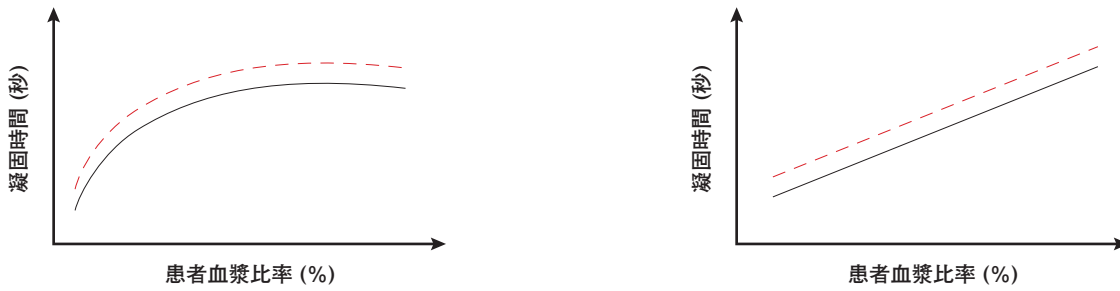
凝固因子インヒビター力価の測定はベセスダ法に従い、トロンボチェック APTT-SLA と 20mM 塩化カルシウム液に加え、第Ⅷ因子欠乏血漿 (シスメックス社)、イミダゾール緩衝液 (関東化学社) を用い、1.0 Bethesda Unit (BU)/mL 以上を陽性と判定した。

凝固因子欠損は、凝固一段法による凝固因子定量をトロンボチェック APTT-SLA、20mM 塩化カルシウム液、凝固因子欠乏血漿を用い、40% 以下を凝固因子異常と判断した。測定装置には全自動血液凝固測定装置 CS-2400 (以下、CS-2400; シスメックス社) を用いた。

2. 対象

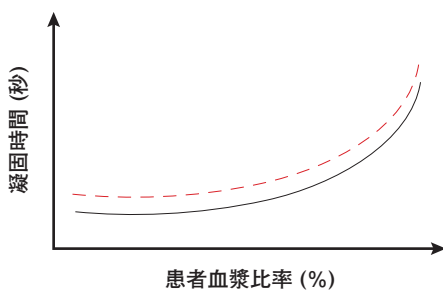
LA 検体、凝固因子異常検体、凝固因子インヒビター検体ともに患者の購入検体 (TRINA BIOREACTIVES) をそれぞれ 7 例、12 例、4 例用いた。なお、凝固因子インヒビター検体は第Ⅷ因子のインヒビターを保有する検体を用いた。また、凝固因子異常検体の内

A) LAパターン



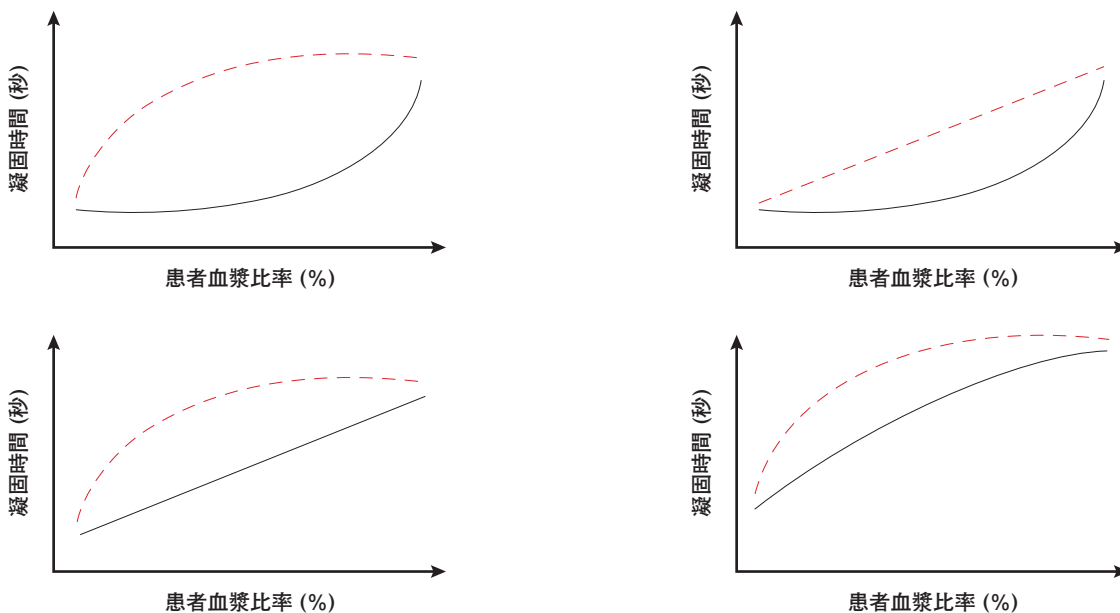
LA 検体では、即時反応で上に凸または直線を示し、遅延反応でもグラフパターンが大きく変化しないことが特徴である。

B) 凝固因子欠損パターン



凝固因子欠損の検体では、即時反応でも遅延反応でも下に凸のパターンを示す。凝固因子欠損の場合は、正常検体と混和することで凝固因子が補充されるため、50%のポイントでは特に凝固時間の大幅な短縮を示し、下に凸のパターンとなる。

C) 凝固因子インヒビターパターン



凝固因子インヒビターを含有する検体では、インヒビター力価が低い場合などは即時反応で下に凸を示し、遅延反応で上に凸または直線を示す。インヒビター力価が高い場合などは即時反応で直線または上に凸を示し、遅延反応でさらに上に凸を示す。

図1. 各病態のクロスミキシングテストのグラフパターン（文献4より引用改変）

実線は即時反応、点線は遅延反応を示す。

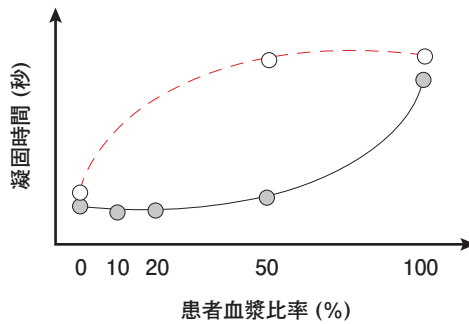


図2. クロスミキシングテストの推奨ポイント数

実線とグレーの点は即時反応のグラフ、点線と白の点は遅延反応のグラフを意味する。即時反応は、正常血漿：患者血漿= 10：0, 9：1, 8：2, 5：5, 0：10の5ポイントで、遅延反応は10：0, 5：5, 0：10の3ポイントで行うことが推奨されている。

訳は第V, VIII, IX, XI因子の欠損検体がそれぞれ3例ずつであり、各凝固因子活性はいずれも1%以下であった。

3. クロスミキシングテストの実施方法

推奨法に従い、即時反応は正常血漿：患者血漿=10：0, 9：1, 8：2, 5：5, 0：10の5ポイントで、遅延反応は10：0, 5：5, 0：10の3ポイントで凝固時間を測定した。即時反応はCS-2400の自動希釈機能を用いて実施した。遅延反応は正常血漿と患者血漿を的手法で混合し、ウォーターバスにて37℃で2時間インキュベーションし、CS-2400でそれぞれの凝固時間を測定した。

4. クロスミキシングテストの判定方法

グラフを目視により、上に凸、直線、下に凸かを即時反応と遅延反応でそれぞれ判定し、比較した。また、定量化指標としてIndex of Circulating Anticoagulant (ICA) = $(b - c) / a \times 100$ を用いた。ここで、aは患者血漿のAPTT凝固時間、bは5：5で混合した血漿の凝固時間、cは正常血漿のAPTT凝固時間である⁷⁾。なお、凝固時間はすべて即時反応の値を用いた。ICAが12.4以上をインヒビターパターン、12.4未満を凝固因子欠損パターンと判定し⁸⁾、目視判定法と比較した。

結果

1. LA 検体

目視判定法では7検体中6検体で、ICAでは全検体でインヒビターパターンと判定され、感度はそれぞれ86%, 100%であった(図3)。No.1～No.4のグラフでは即時反応で上に凸となり、遅延反応もほぼ同様のグラフであった。ICAは31.5～47.7の範囲であり、いずれの検体でもLAパターンを示した。No.5のグラフでは即時反応がほぼ直線となり、遅延反応も同様のグラフであり、LAパターンを示した。ICAでも同様の結果であった。No.6のグラフでは即時反応と遅延反応ともに下に凸となり凝固因子欠損パターンを示したが、ICAは14.7でLAパターンを示し、目視判定法とICAで異なる結果が得られた。なお、No.6の検体は複数の凝固因子活性の低下が認められた。No.7のグラフでは即時反応の9：1, 8：2のポイントが10：0と0：10を結んだ直線上に位置し、LAパターンを示した。また、ICAは16.8でありLAパターンを示した。いずれの検体でも遅延反応のグラフは即時反応よりも凝固時間が全体的に延長傾向となった。

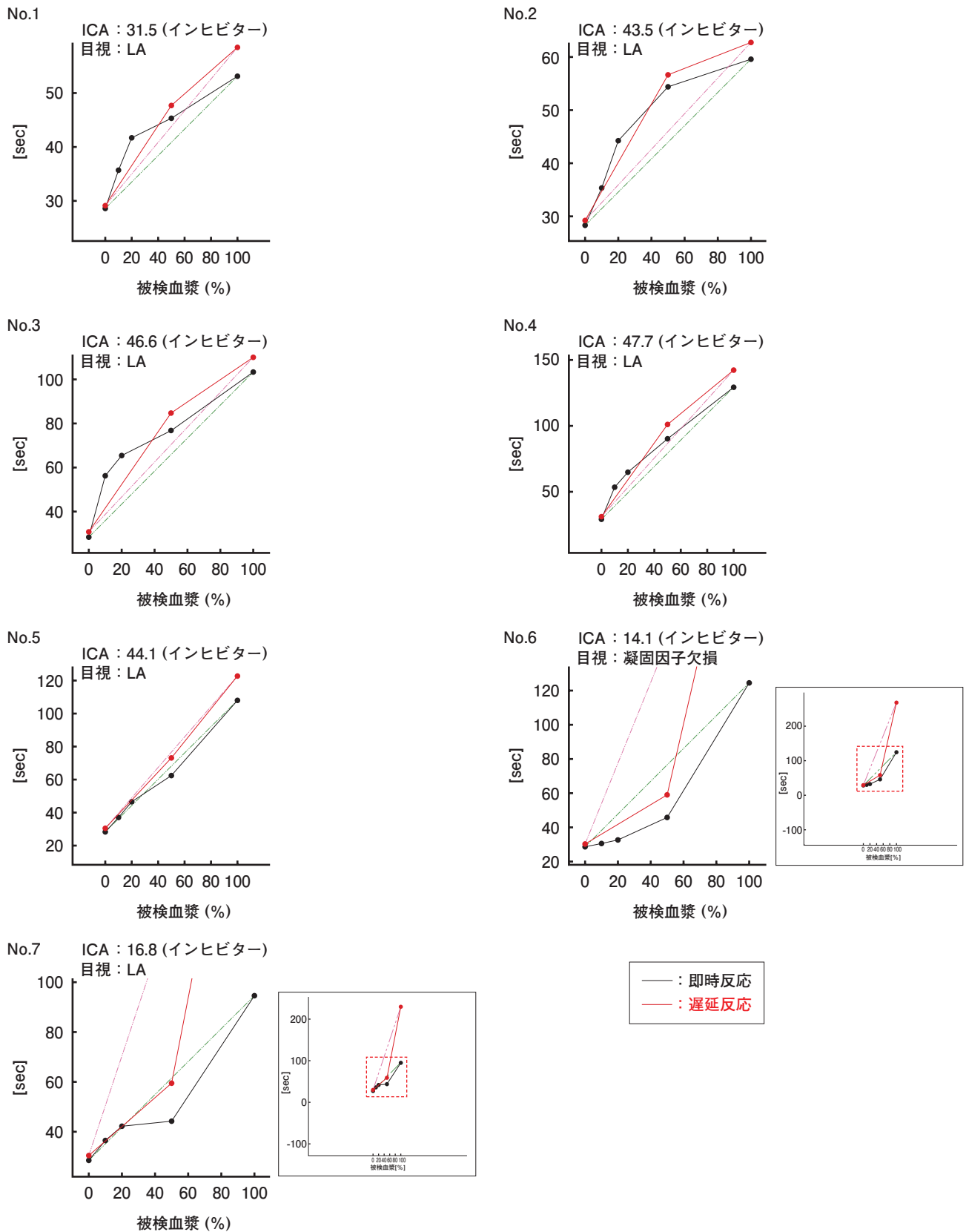


図 3. LA 検体のクロスミキシングテスト

黒線は即時反応，赤線は遅延反応のグラフを示す。No.6 および No.7 の全体図を右側に示す。
即時反応が上に凸または直線，かつ遅延反応でグラフパターンに差がない検体を LA と判断する。

2. 凝固因子欠損検体

目視判定法と ICA とともに 12 検体中全検体で凝固因子欠損パターンと判定され、感度はともに 100%であった(図4)。凝固第 V 因子欠損検体では、患者血漿の凝固時間が 200sec を超えて大きく延長し、10:0 から 5:5 の線はほぼフラットな直線となった。一方、凝固第 VIII, IX, XI 因子欠損検体では、患者血

漿の比率が上昇するに連れて混合血漿の凝固時間の延長が認められた。凝固第 V 因子と凝固第 VIII, IX, XI 因子の間でグラフに差は認められたが、凝固第 VIII, IX, XI 因子の間ではグラフに差は認められなかった。遅延反応のグラフは即時反応よりも凝固時間が全体的に延長傾向となる検体もあったが、グラフのパターンに大きな変化は認められなかった。

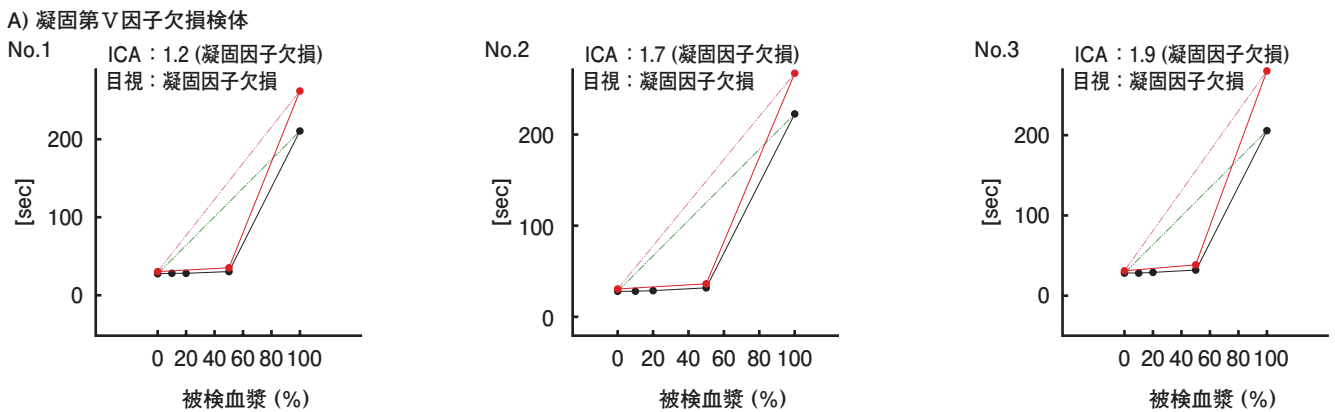
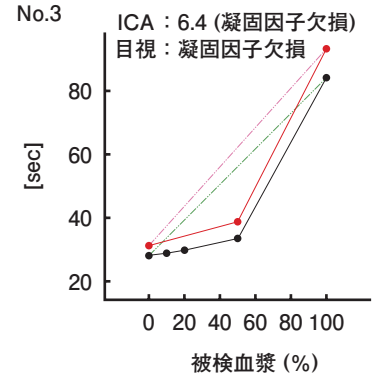
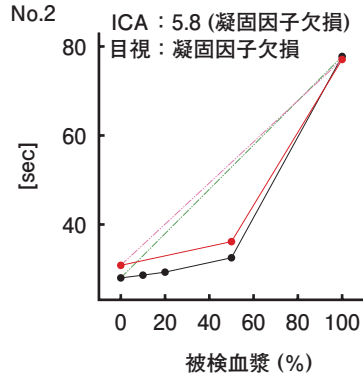
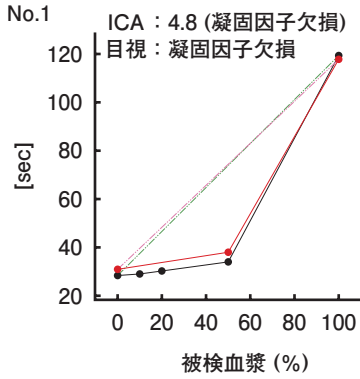


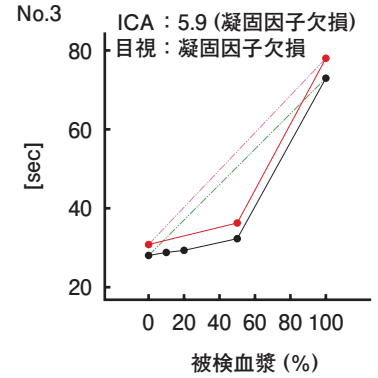
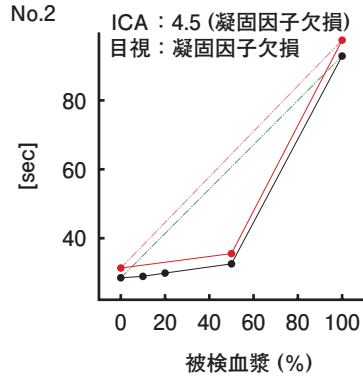
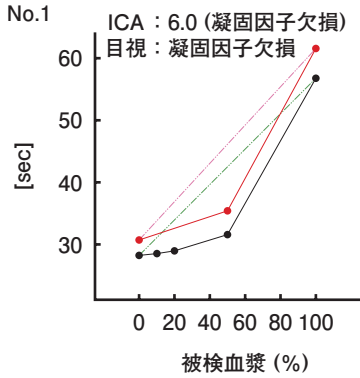
図4-A. 凝固第 V 因子欠損検体のクロスミキシングテスト

黒は即時反応、赤は遅延反応のグラフを示す。すべてのグラフで明確な凝固因子欠損パターンのグラフが認められた。凝固第 V 因子欠損検体では凝固時間が 200sec であった。

B) 凝固第Ⅷ因子欠損検体



C) 凝固第Ⅸ因子欠損検体



D) 凝固第Ⅺ因子欠損検体

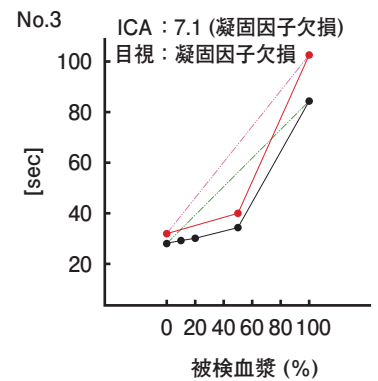
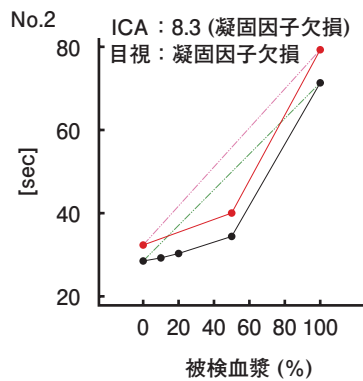
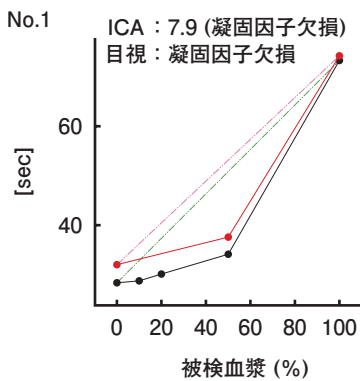


図4-B~D. 凝固第Ⅷ, Ⅸ, Ⅺ因子欠損検体のクロスミキシングテスト

黒は即時反応, 赤は遅延反応のグラフを示す. すべてのグラフで明確な凝固因子欠損パターンのグラフが認められた. 凝固第Ⅷ, Ⅸ, Ⅺ因子欠損検体では凝固時間が60~120secの間であった.

3. 凝固因子インヒビター検体

凝固因子インヒビター検体 4 例のクロスミキシングテストを実施した。なお、No.1, No.2, No.3 および No.4 のベセスダの測定結果はそれぞれ 225,409, 5 および 24BU/mL であった。これらの検体を用いて目視判定法により、即時反応と遅延反応のグラフを比較して凝固因子インヒビターパターンを示すか検討したところ、全検体で凝固因子インヒビターパターンと判定され、感度は 100% であった (図 5)。遅延反応のグラフは即時反応よりも 5 : 5 の混合比率で凝固時間が大きく延長して、上に凸のパターン

を示した。No.1 と No.2 のグラフでは即時反応が直線、遅延反応は明確な上に凸であり、遅延反応は即時反応よりもさらに上に凸の傾向が強いことが確認されたため、凝固因子インヒビターと判定された。No.3 と No.4 のグラフでは即時反応が下に凸の凝固因子欠損パターンを示したが、遅延反応は明確な上に凸を示した。遅延反応は即時反応よりもさらに上に凸を示したため凝固因子インヒビターパターンと判定された。なお、即時反応の凝固時間から算出した ICA はいずれの検体も 12.4 以上であり、インヒビターパターンと判定された。

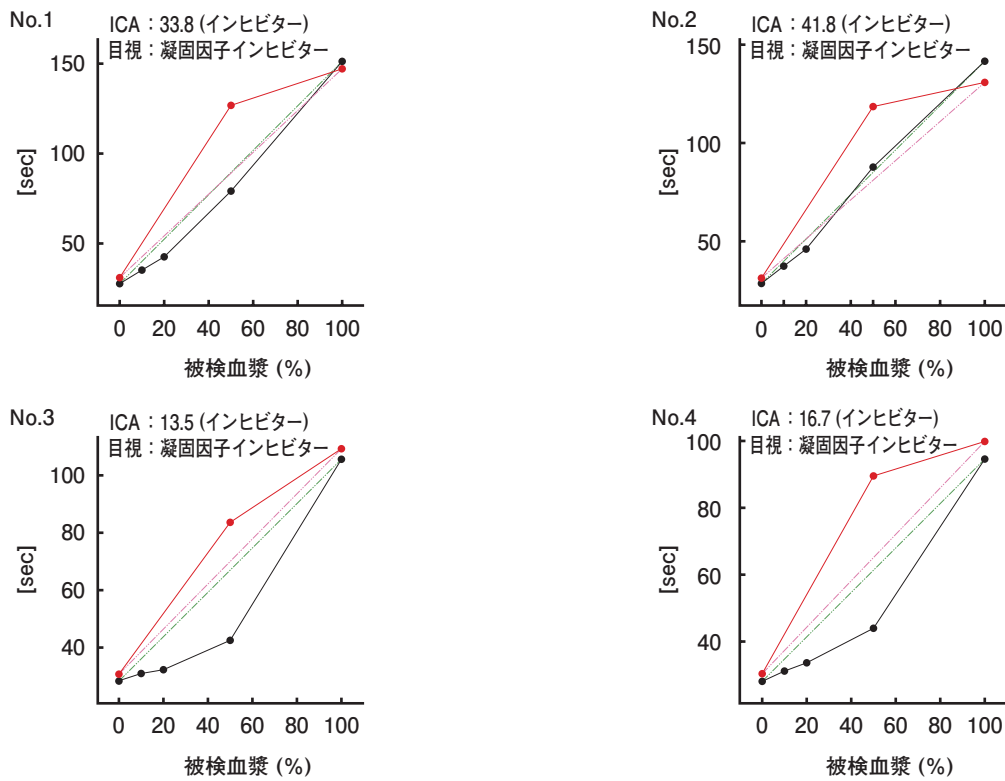


図 5. 凝固因子インヒビター検体のクロスミキシングテスト

黒は即時反応、赤は遅延反応のグラフを示す。即時反応は下に凸または直線のグラフを示したが、遅延反応ではすべての検体でインヒビターパターンを示した。

考 察

APTT 検査は内因系凝固因子活性の総和として判断する検査ではあるが、延長する原因は LA、凝固因子欠損、凝固因子インヒビターなど様々であり、凝固関連疾患の幅広いスクリーニングとして用いられている。特に、出血を呈する凝固因子欠損や凝固因子インヒビターと、血栓を呈する LA を鑑別することは治療を行ううえで極めて重要であり、クロスミキシングテストはこれらの病態を診断するうえで極めて有用な検査と考えられる²⁾。しかし、実施するうえではまだ課題が多い状況であり、課題の一つに判定方法がある。各混合比率をすべて考慮した定量化スコアなどで判定することが望まれているが、グラフパターンが上に凸か下に凸かという目視判定法で判断される場合が多い。本研究では、LA、凝固因子欠損、凝固因子インヒビター検体を用いてクロスミキシングテストを行い、目視と ICA による判定方法の比較を行った。

目視で陽性と判定された LA 検体は、10:0 と 0:10 を結んだ線よりも 9:1, 8:2 のポイントが上に位置しており、これらのポイントは判定を行ううえで有用と考えられた。また、目視で陰性と判定された No.6 の検体は複数の凝固因子活性の低下が認められた検体であり、凝固因子の低下は LA の影響を受けて上に凸を示すインヒビターパターンのグラフを下に凸にする傾向があり、クロスミキシングテストの目視判定を困難にすると考えられた。一方、凝固因子活性が低下した検体でも ICA ではインヒビターパターンと判定した。ICA は目視判定法とは独立した指標としてカットオフ値を設定されているため、目視判定法で凝固因子欠損パターンの場合でも ICA ではインヒビターパターンと判定して異なる結果が得られることがある。クロスミキシングテストによる LA の判定は目視と ICA の両方を用いることで精度が上昇すると考えられる。凝固因子欠損検体では、各因子でグラフパターンが異なる結果が得られた。凝固第 V 因子では患者血漿の凝固時間が大きく延長し、10:0 から 5:5 の点までほぼフラットな直線であったが、凝固第 VIII, IX, XI 因子では 10:0 から 5:5 へと患者血漿の比率が上昇するにつれて凝固時間が

延長する傾向が認められた。共通系の凝固因子欠損では凝固時間が大きく延長するが、内因系の凝固因子欠損では共通系ほど延長せず、各因子でグラフパターンが異なると考えられた。また、ICA はすべての検体で凝固因子欠損パターンの結果であり、凝固因子欠損検体群では全検体で判定が一致していた。凝固因子インヒビター検体では、即時反応は下に凸または直線のグラフパターンであり、遅延反応はいずれの検体も上に凸のグラフパターンを示した。No.1 と No.2 のグラフは即時反応で直線のインヒビターパターンを示した。これはインヒビター力価が高いためと考えられる。また、遅延反応の 5:5 のポイントは即時反応の値と比較して大きく延長したため、即時反応と遅延反応の違いから凝固因子インヒビターと判定された。一方、No.3 と No.4 のグラフは即時反応では下に凸であり、凝固因子欠損パターンを示した。これは、No.1 と No.2 の検体と比較してインヒビター力価が低いため、即時反応では十分な抗原抗体反応に至らないと考えられた。No.1 と No.2 と同じく遅延反応の 5:5 のポイントで凝固時間が即時反応と比較して大きく延長したため、即時反応と遅延反応の違いから典型的な凝固因子インヒビターパターンと判定された。即時反応と遅延反応の凝固時間の比較では、特に 5:5 の混合比率の凝固時間が最大で 2 倍程度の延長が認められたため、凝固因子インヒビターを鑑別するために 5:5 は重要な混合比率のポイントと考えられた。なお、ICA は LA 検出を目的として確立された指標であり⁹⁾、凝固因子インヒビターを用いての検討は十分には実施されていない。本研究では、凝固因子インヒビター検体の即時反応の凝固時間から算出した ICA がカットオフ値以上の値を示してインヒビターとして検出するかを調査した。その結果、ICA はすべての検体でインヒビターパターンを示した。

本研究では LA、凝固因子欠損、凝固因子インヒビター検体を対象として、クロスミキシングテストの視覚判定法に加え、定量化指標として ICA を用いた。ICA は 10:0, 5:5, 0:10 の 3 ポイントから算出される式であり、グラフパターンを明確に反映する指標ではないが、LA 検査では推奨されている⁷⁾。ICA の有用性は複数報告されており、我々は ICA を

用いることでLA 検体群を健常人，ワルファリン，血友病検体群から鑑別可能であることを示した。また，ヘパリン検体ではICA 偽高値となる可能性があるため，ICA 高値で抗リン脂質抗体関連症状が認められない場合は，ヘパリン混入を疑う必要があることも合わせて報告している¹⁰⁾。また，本研究では，ICA のカットオフ値を既報に従い12.4としたが⁸⁾。設定方法は十分に議論されておらず，試薬間差も大きいいため，各施設で有用なカットオフ値を検討する必要があると思われる^{8, 11)}。

結 語

クロスミキシングテストはLA，凝固因子欠損，凝固因子インヒビターを鑑別する方法として極めて有用である。一方で，目視判定法が一般的であり，専門家がない施設では判定が困難な場合も少なくない。また，定量化指標のICAもカットオフ値の設定方法や試薬間差などの課題がある。今後，多くの検討により問題の明確化，その解決が行われ，さらなる工夫が加えられることで，凝固異常を認める病態で明確な鑑別を可能とする検査になることが期待される。

参考文献

- 1) 山崎哲 他. APTT の現状と標準化に向けた課題. 生物資料分析 2009; 32 (5): 365-370
- 2) 家子正裕 他. 交差混合試験における混合比率およびコントロール血漿に関する検討: コアプレスタミキシングテスト研究会における結果報告. 日本検査血液学会雑誌 2011; 12 (3): 312-322
- 3) 天野景裕. 後天性血友病 A に関する凝結学的検査の注意点. 臨床病理. 2009; 57 (10): 999-1003
- 4) 家子正裕. 抗リン脂質抗体症候群の診断と治療. 臨床血液. 2014; 55: 917-924
- 5) 内藤澄悦 他. APTT 交差混合試験の標準化への試み: コアプレスタミキシングテスト研究会における結果報告. 日本検査血液学会雑誌. 2014; 15: S153
- 6) 吉田美香 他. ループスアンチコアグラントの測定法とその解釈. 日本検査血液学会雑誌. 2007; 8: S52
- 7) Pengo V et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009. 7 (10): 1737-1740
- 8) Kumano O et al. Lupus anticoagulant diagnosis in activated partial thromboplastin time mixing test: optimization of the index of circulating anticoagulant cut-off value. *Clin Lab* 2014. 60: 2115-2118
- 9) Rosner E et al. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 1987. 57 (2): 144-147
- 10) Kumano et al. Verification of the guidelines for lupus anticoagulant detection: Usefulness of index for circulating anticoagulant in APTT mixing test. *Thromb Res.* 2014. 134 (2): 503-509
- 11) Kumano et al. Index of circulating anticoagulant cut-off value establishment in activated partial thromboplastin time mixing test for lupus anticoagulant diagnosis. *J Thromb Haemost.* 2013. 11 (10): 1919-1922

Disease Identification Using Cross-mixing Test

Sumiyoshi NAITO^{*1}, Masahiro IEKO^{*2}, Mika YOSHIDA^{*1}, Nobuhiko TAKAHASHI^{*2},
Osamu KUMANO^{*3,4}, Takeshi SUZUKI^{*2,4}, Akihide ITOH^{*1,5}

*1 Department of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido, 1757-Kanazawa, Ishikari-Tobetsu, Hokkaido, 061-0293

*2 Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

*3 Department of Molecular Biosciences, School of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido

*4 Sysmex Corporation R&D group Hemostasis Product Engineering

*5 The Research Institute of Personalized Health Sciences, Health Sciences University of Hokkaido

SUMMARY

Prolongation of Activated Partial Prothrombin Time (APTT) can be caused by coagulation factor deficiency or coagulation inhibitor in bleeding patients. Lupus Anticoagulant (LA) which increases the risk of thrombosis also shows APTT prolongation. The APTT Cross-mixing test is used to differentiate these diseases. The test has become more popular in many clinical laboratories because instruments that include an automatic cross-mixing test function have been released. In this study, we investigated the cross-mixing test pattern in LA, coagulation factor deficient and coagulation inhibitor samples and report the results and the interpretations.

We examined 7 LA-positive, 12 coagulation factor deficient and 4 coagulation inhibitor plasma samples, and made graphs using the automatic cross-mixing test function in the CS-2400. We interpreted the results by both the visual method and the index of circulating anticoagulant (ICA).

In 7 LA samples, the visual method and ICA showed 6 and 7 samples with an inhibitor pattern respectively. On the other hand, the visual method and ICA showed all coagulation factor deficient and coagulation inhibitor samples with a factor deficient pattern and an inhibitor pattern respectively.

A method using both the visual method and ICA is very useful for investigating APTT prolongation. The Cross-mixing test is important to differentiate LA, coagulation factor deficient and coagulation inhibitor samples.

Key Words APTT, Cross-mixing Test, Lupus Anticoagulant, Coagulation Factor Inhibitors
