

クロスミキシングテストの結果解釈で 押さえておくべきポイント

社会医療法人川島会 川島病院 検査室
徳永尚樹



Kawashima Hospital Group

クロスミキシングテストの結果判定法

● 波形パターン法

- 複数の混合ポイントのAPTT値をグラフ化し、被検血漿濃度0%と100%のAPTT値を結ぶ直線を基線（カットオフ）として、グラフが視覚的に上に凸か下に凸かで因子欠乏パターンかインヒビターパターンかを判定する
- 混和直後の測定と37°C/2時間加温後の測定の両方を実施し、結果を総合的に判定する

● 数値判定法

- Index of circulation anticoagulant: ICA(Rosner index)が国際血栓止血学会で推奨
- ICAの他にもICAの改良法、Percent collection、RC-S、CMT index、Was-ALD法などさまざまな数値判定法の報告がある
- 基本的に混和直後の測定から判定できるものが多い

波形パターン法

A decorative horizontal bar consisting of two parallel lines. The top line is light blue and the bottom line is a darker blue. They are positioned below the title and extend across most of the width of the slide.

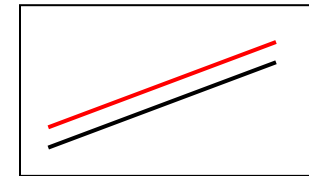
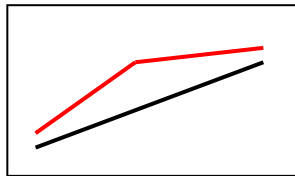
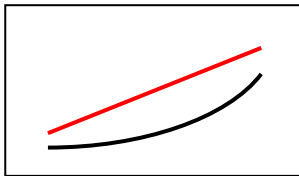
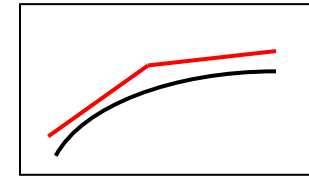
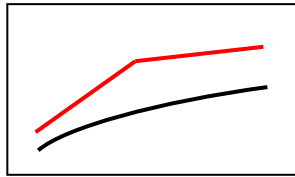
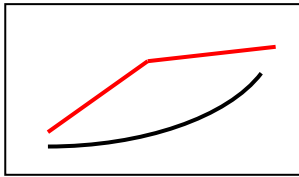
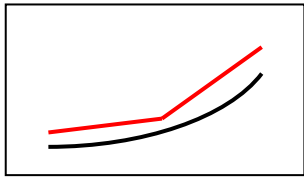
波形パターンの判定は混和直後と加温後の変化度合をみる

APTTの延長

* 分析装置外で
加温する。

混合試験(即時反応)を実施
(0:10, 1:9, 2:8, 5:5, 10:0)

37°Cで2時間加温後、APTT測定
(0:10, 5:5, 10:0)



即時反応、遅延反応で
共に下に凸

凝固因子の欠乏

凝固因子定量

遅延反応で上に凸が
より明確に

凝固因子インヒビター

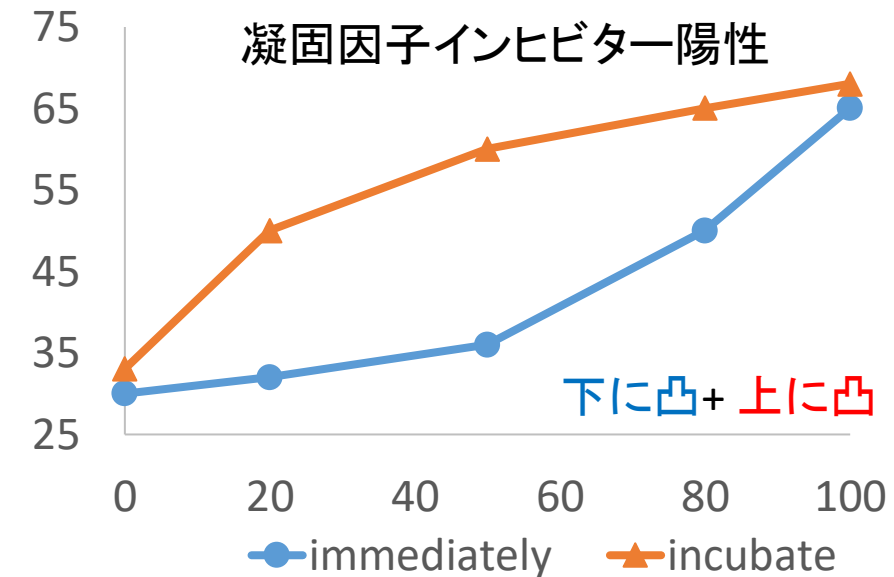
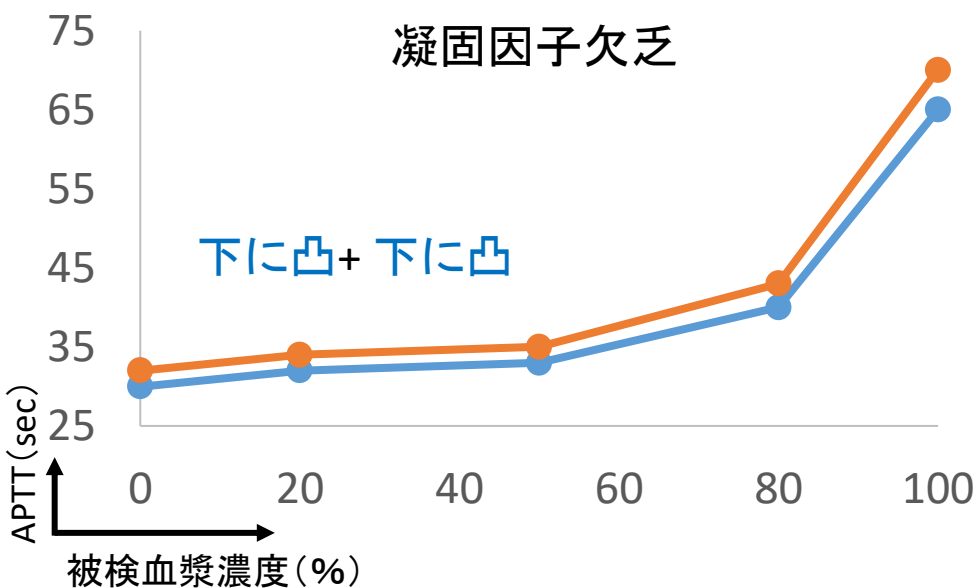
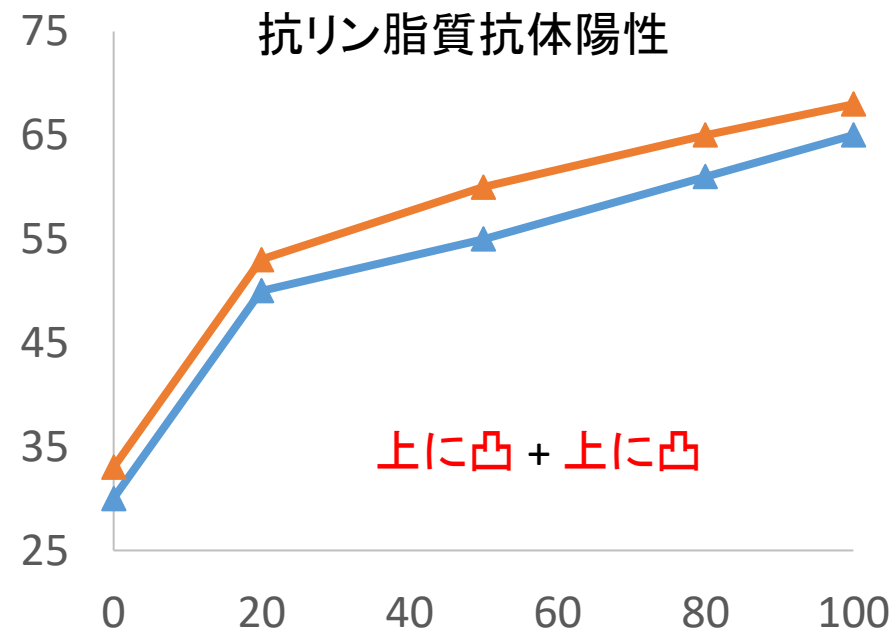
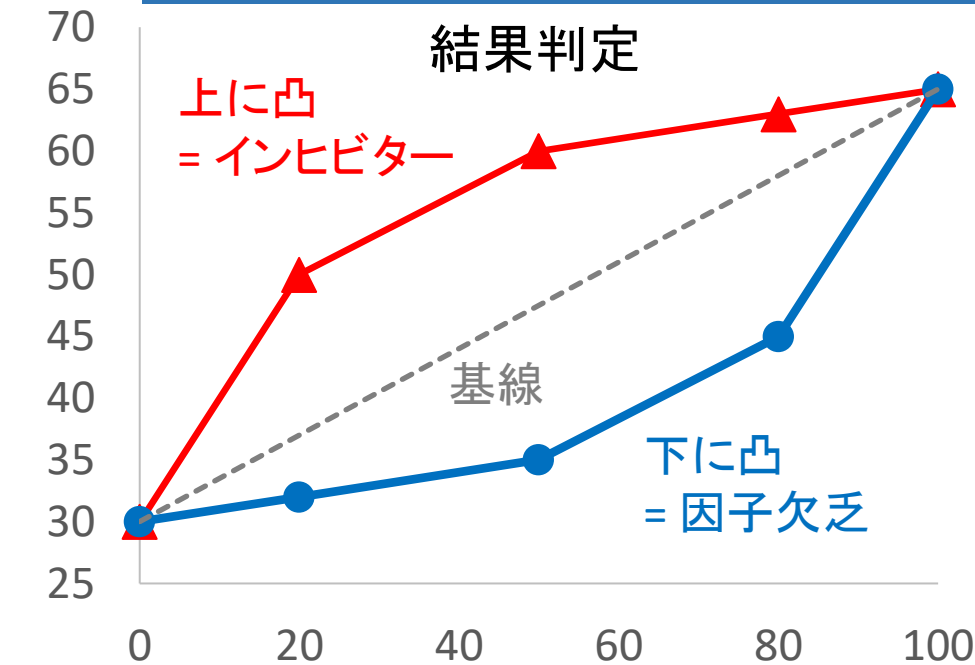
凝固因子インヒビター定量

即時反応、遅延反応で
共に直線または上に凸

LA陽性

抗リン脂質抗体測定

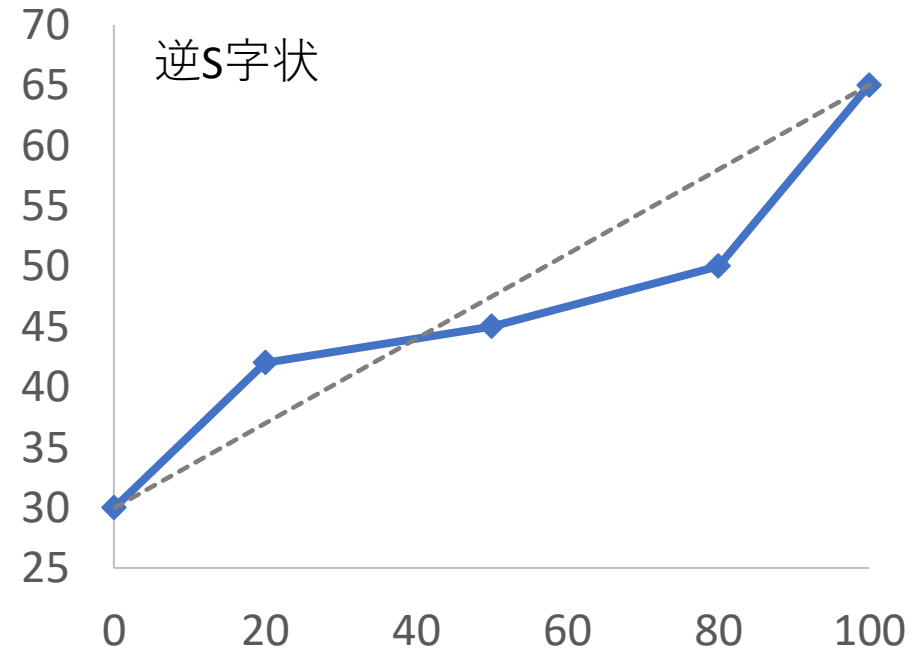
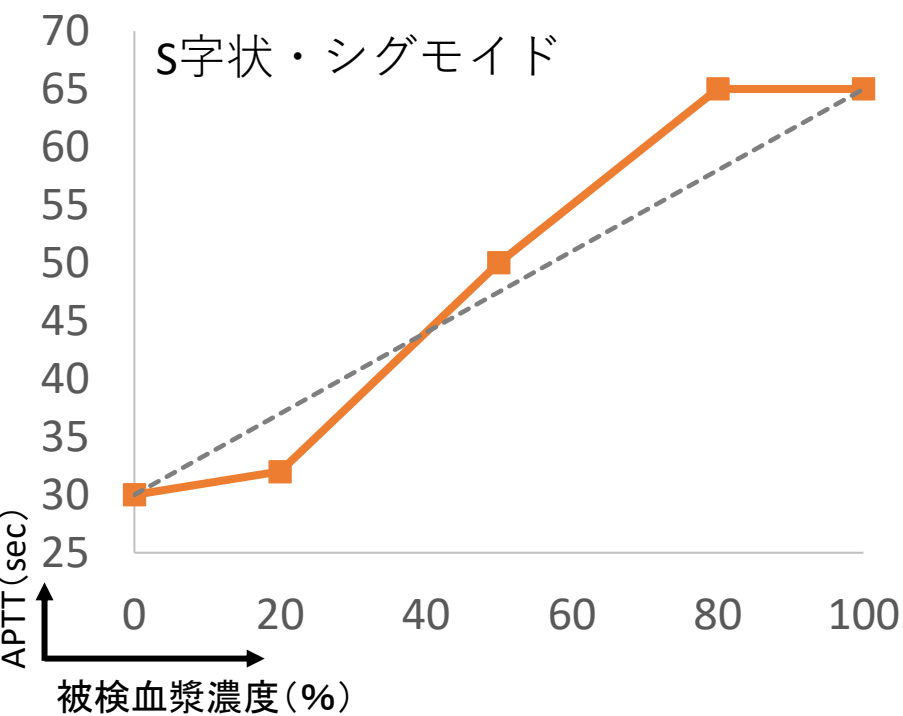
波形パターン法（典型例）



● immediately ▲ incubate

実際にはほとんどが非典型例

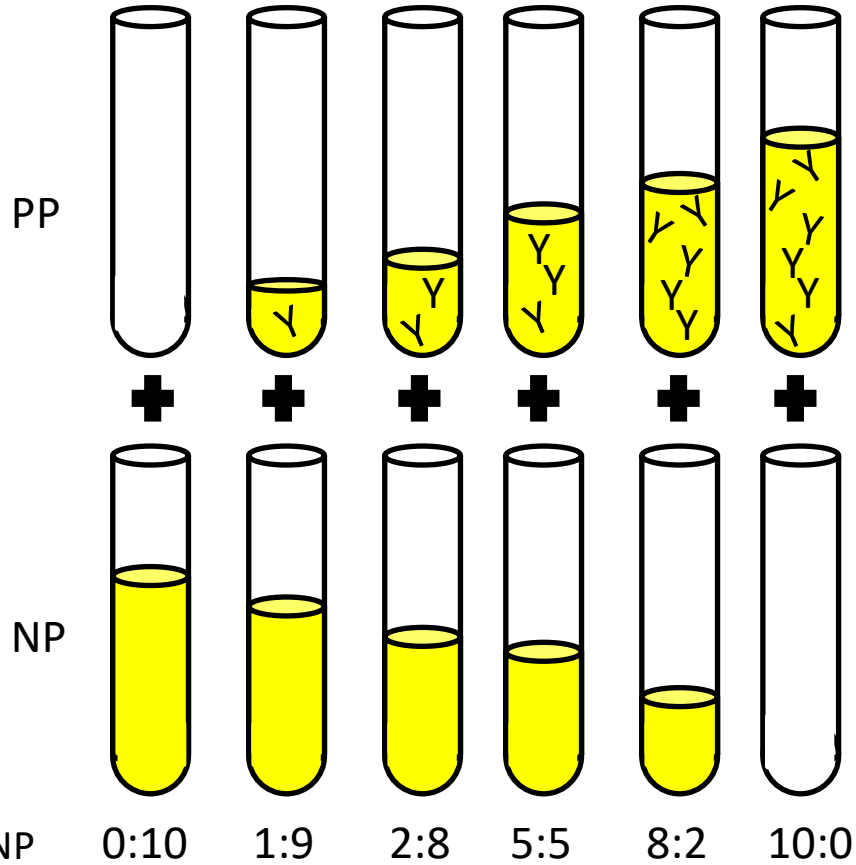
こんな時、判定はどうすれば・・・？



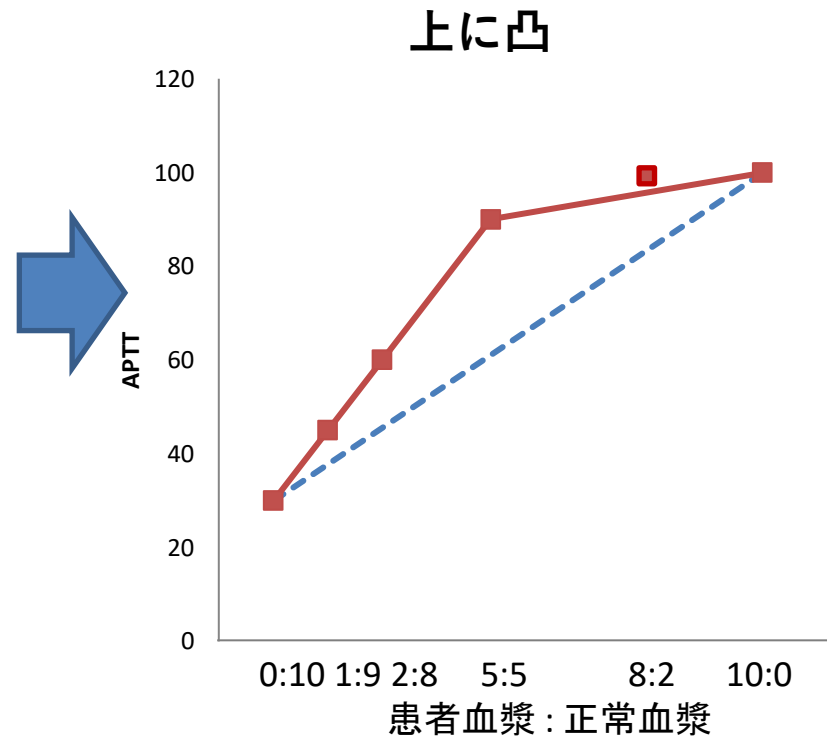
インヒビターパターン

波形パターンのイメージ

・抗リン脂質抗体が高力価の場合

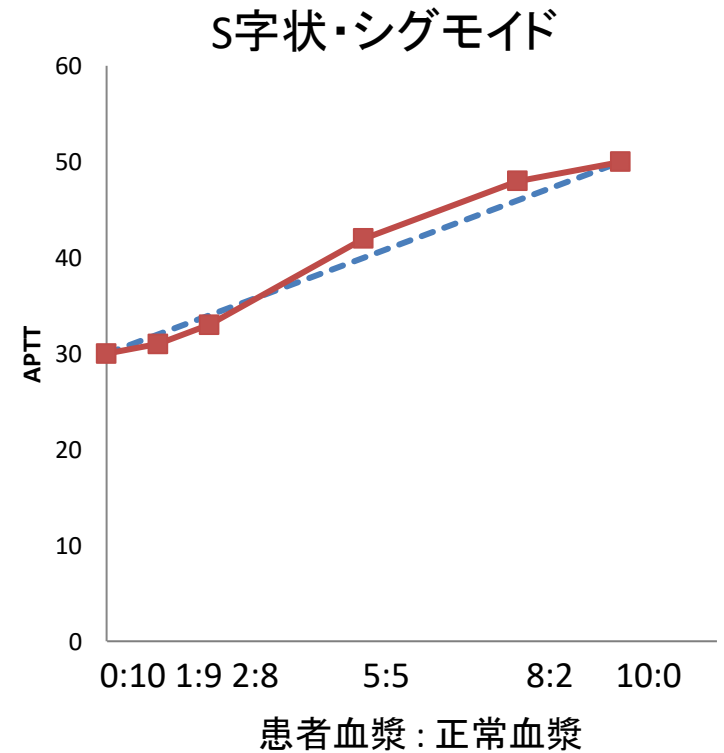
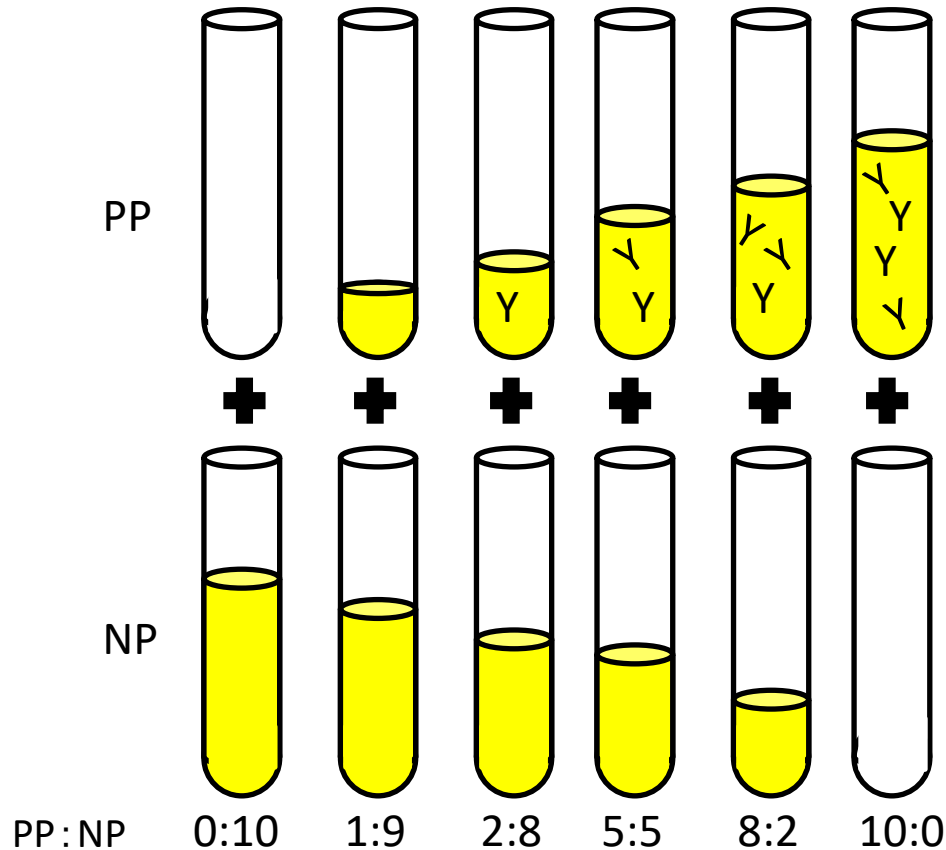


Y :抗リン脂質抗体
PP:患者血漿
NP:正常血漿



波形パターンイメージ

・抗リン脂質抗体が低力価の場合



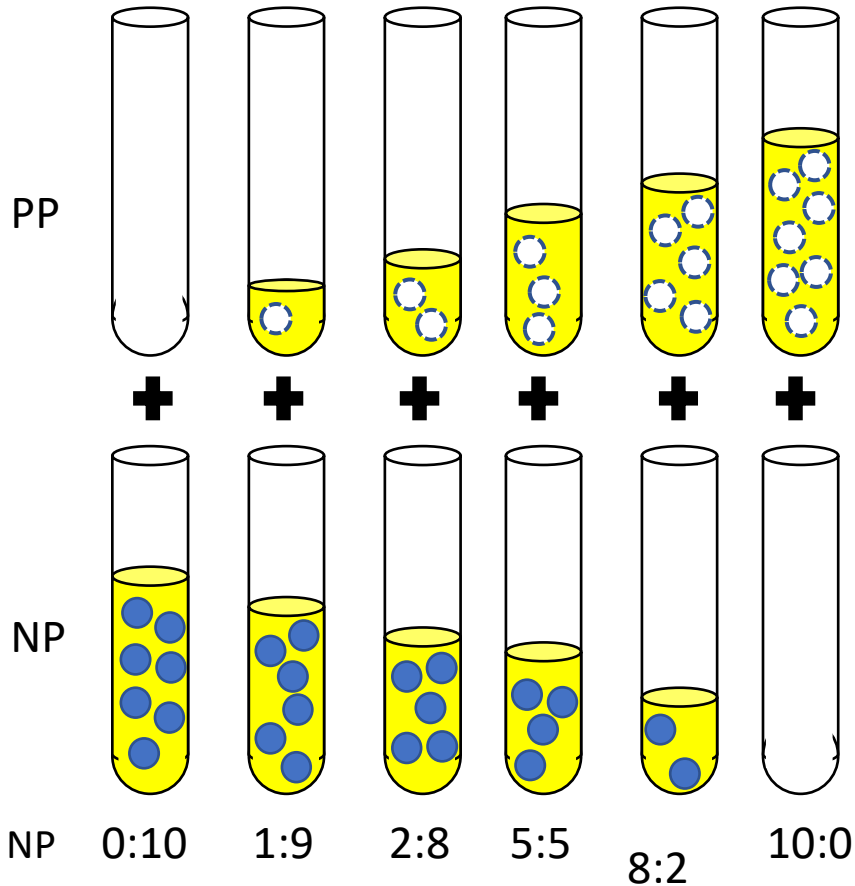
Y :抗リン脂質抗体

PP:患者血漿

NP:正常血漿

ミキシングテストイメージ図

- 凝固因子欠乏の場合

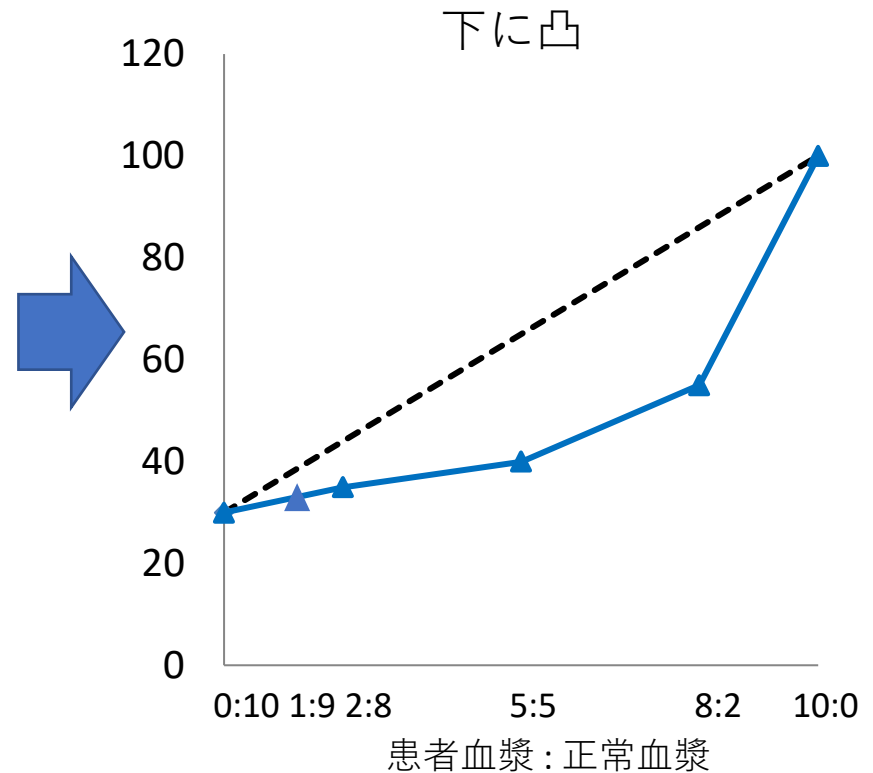


● :凝固因子

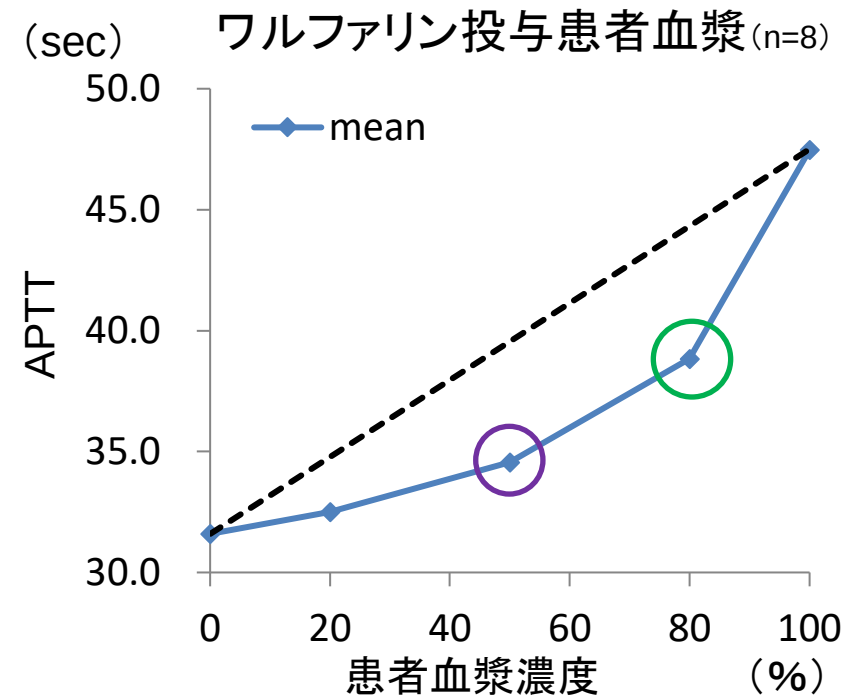
○ :欠乏している凝固因子

PP:患者血漿

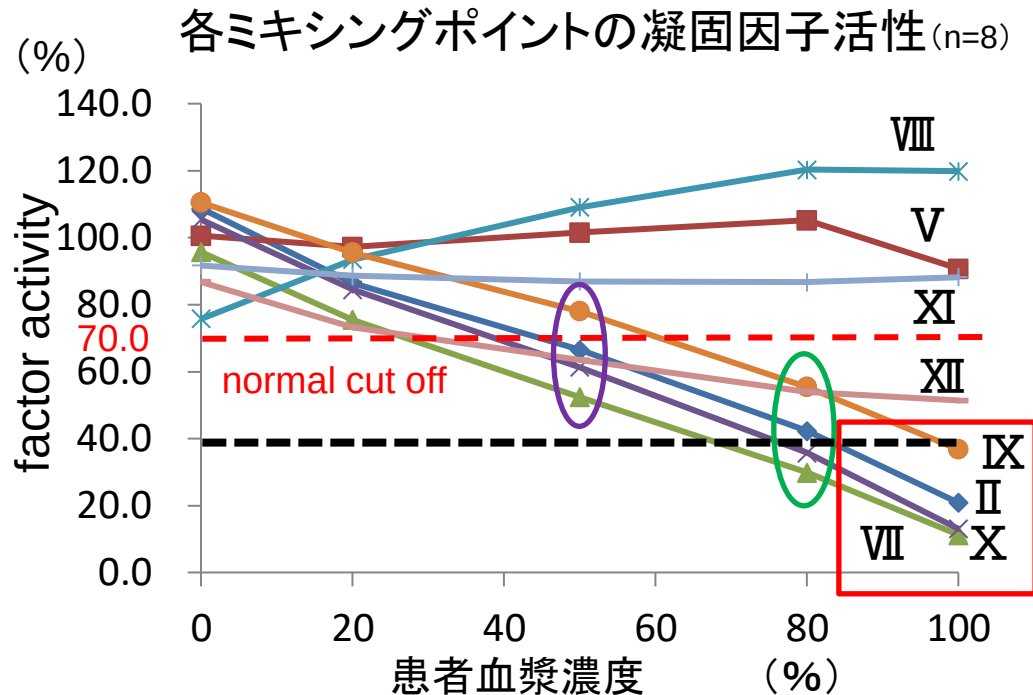
NP:正常血漿



因子欠乏におけるミキシングテストと凝固因子活性



➤ 下に凸 ➡ 因子欠乏パターン

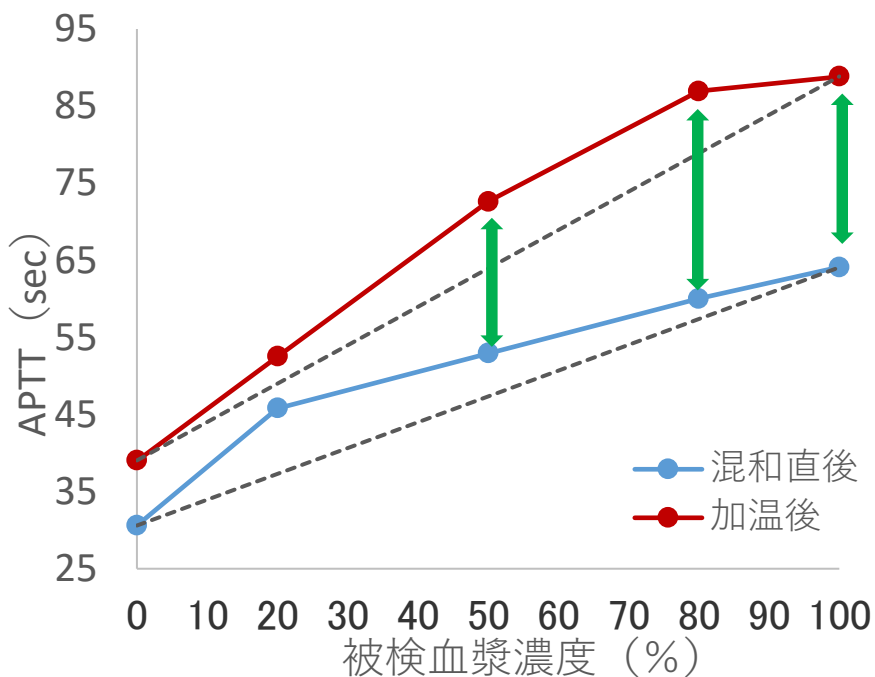


➤ II、VII、IX、X因子(VK依存性因子)が低下

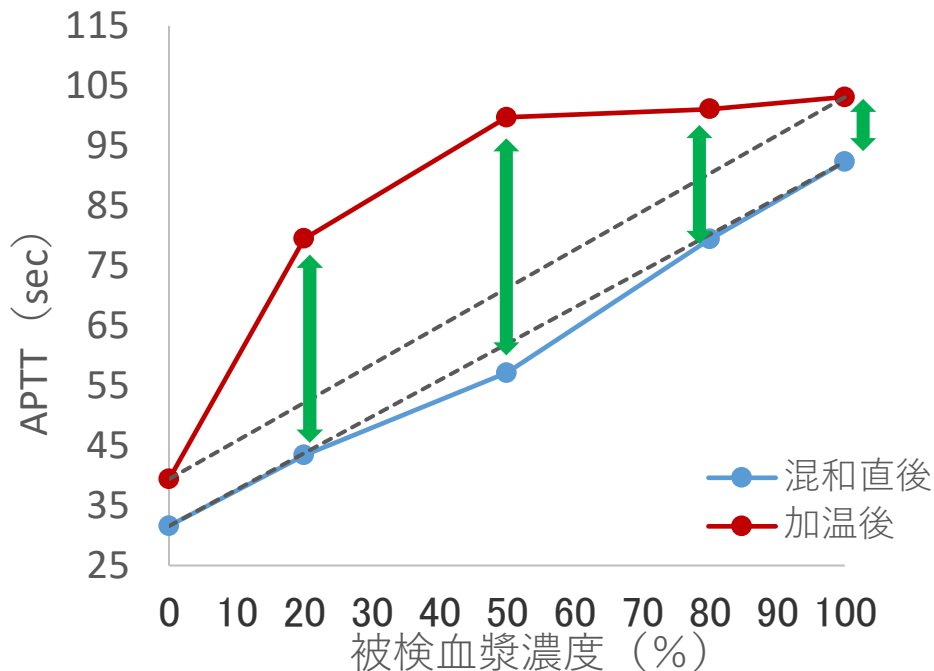
凝固因子活性が40%以上あればAPTTは正常化する

加温による波形パターンの変化

抗リン脂質抗体陽性

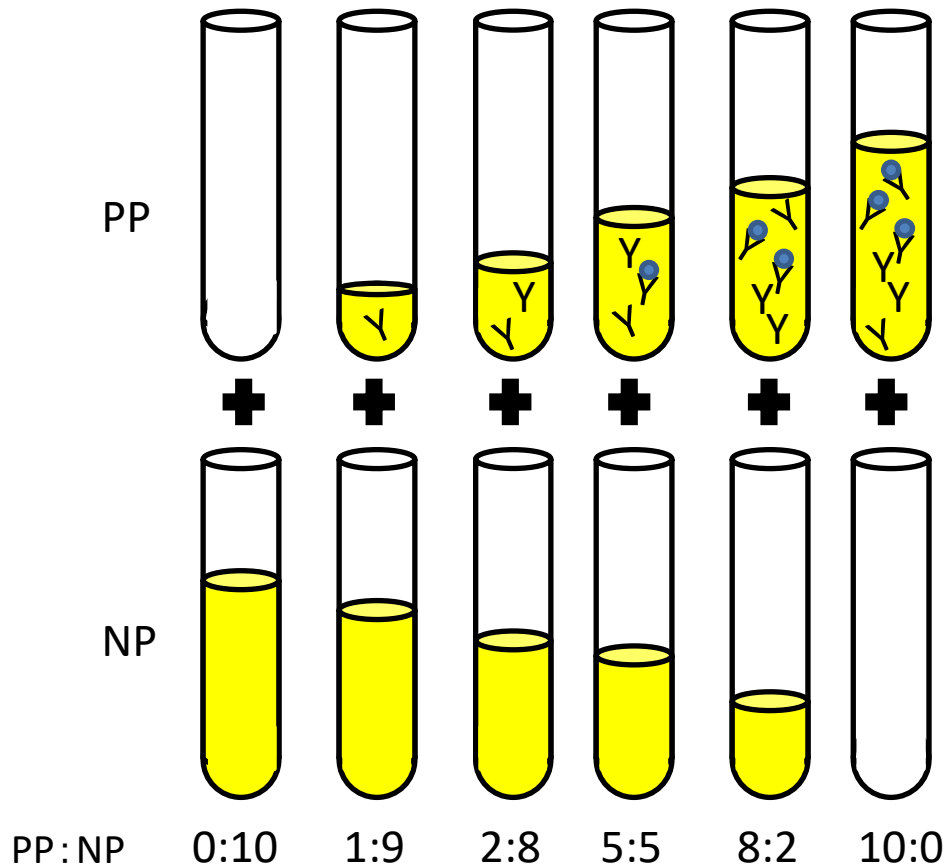


第VIII因子インヒビター

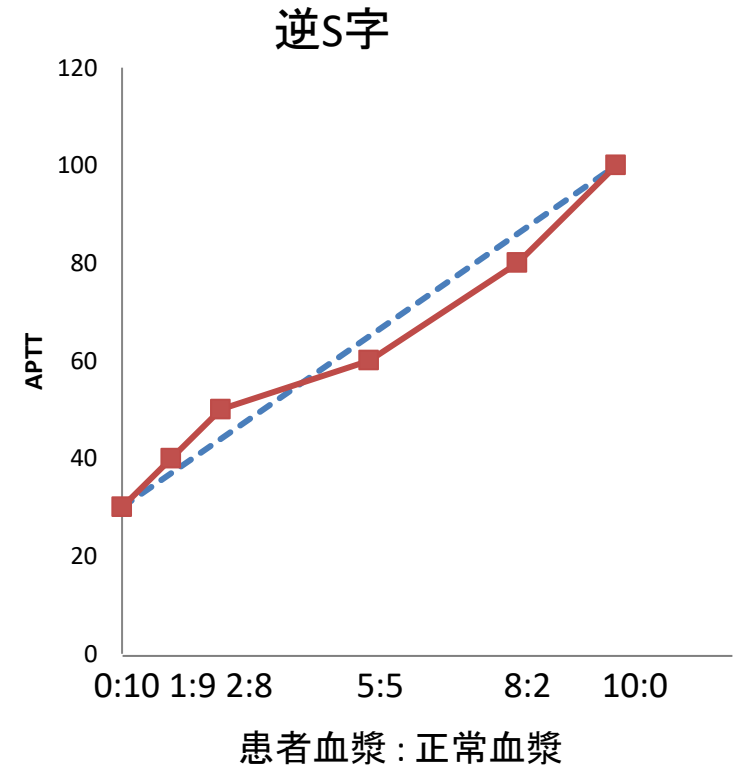


基線はどちらも加温後に延長しているが、それぞれの基線から見ると抗リン脂質抗体陽性例では、加温前後のパターンの変化は乏しく、第VIII因子インヒビター例では、加温前後でパターンがより上に凸となっている

LA陽性検体に血小板が残存していた場合



- :残存血小板
- Y :抗リン脂質抗体
- PP:患者血漿
- NP:正常血漿



波形パターン法の判定に必要なポイント



- ✓ 凸の度合に関わらず、基線より上か下かで判定する
- ✓ パターンが基線と交わる場合はインヒビターパターンとする
- ✓ 混和直後と加温後のパターン変化はそれぞれの基線をベースに波形パターンが変化したかを評価する

数值判定法

クロスミキシングテスト数値判定法

- Rosner index (ICA:index of circulation anticoagulant)

Rosner E, et al. Thromb Haemostas 57(2):144-147,1987.

- Percent Correction

Chang S, et al. Am J Clin Pathol 117:62-73,2002.

- MT スコア

荒井 健, 他. 日本検査血液学会 11(1):133-139,2010.

- RC-S : Response Curve Score

内藤 澄悦, 他. 臨床病理, 60, 2012.

- CMT index : cross mixing test index

徳永 尚樹 他. 日本検査血液学会 15(1):45-55,2014.

- WaS-ALD50法

etc...

下村 大樹, 他. 医学検査, 70(4):613-621, 2021.

海外におけるミキシングテストの判定法

- ICA : Index of Circulation Anticoagulant (ISTH推奨法)

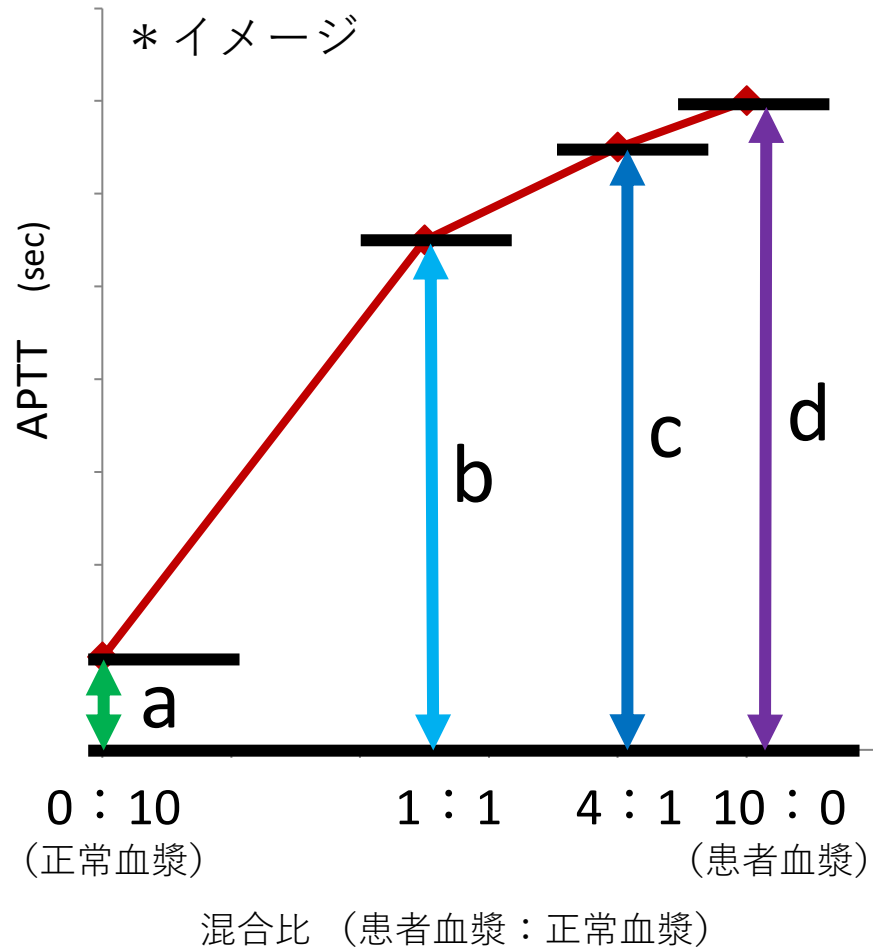
$$\text{Index} = \frac{1:1 \text{ APTT値} - \text{正常血漿APTT値}}{\text{患者血漿APTT値}} \times 100$$

Cut off value * 自施設でカットオフ値を設定することが望ましい

15 < 凝固因子欠乏

15 ≥ インヒビター陽性 (凝固因子インヒビター or Lupus Anticoagulant)

CMT index



Index =

$$\frac{\text{患者血漿 APTT}}{4 : 1 \text{ APTT}} \times \frac{\text{患者血漿 APTT}}{1 : 1 \text{ APTT}} \times 10$$

$$\frac{\text{患者血漿 APTT}}{\text{正常血漿 APTT}}$$

○ : 各ポイントにおける患者血漿APTT補正比

Cut off value

9.7未満 → インヒビター陽性

9.7以上 → 因子欠乏

a: 正常血漿のAPTT値

b: 混合比1:1におけるAPTT値

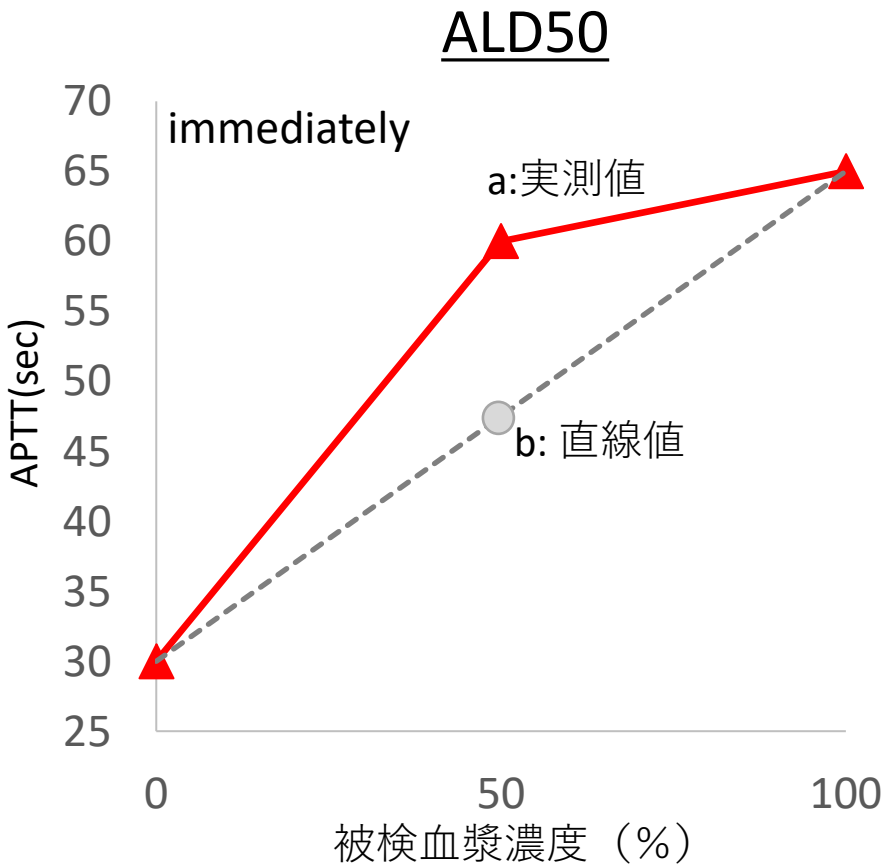
c: 混合比4:1におけるAPTT値

d: 患者血漿のAPTT値

各判定方法の一致率（混和直後）

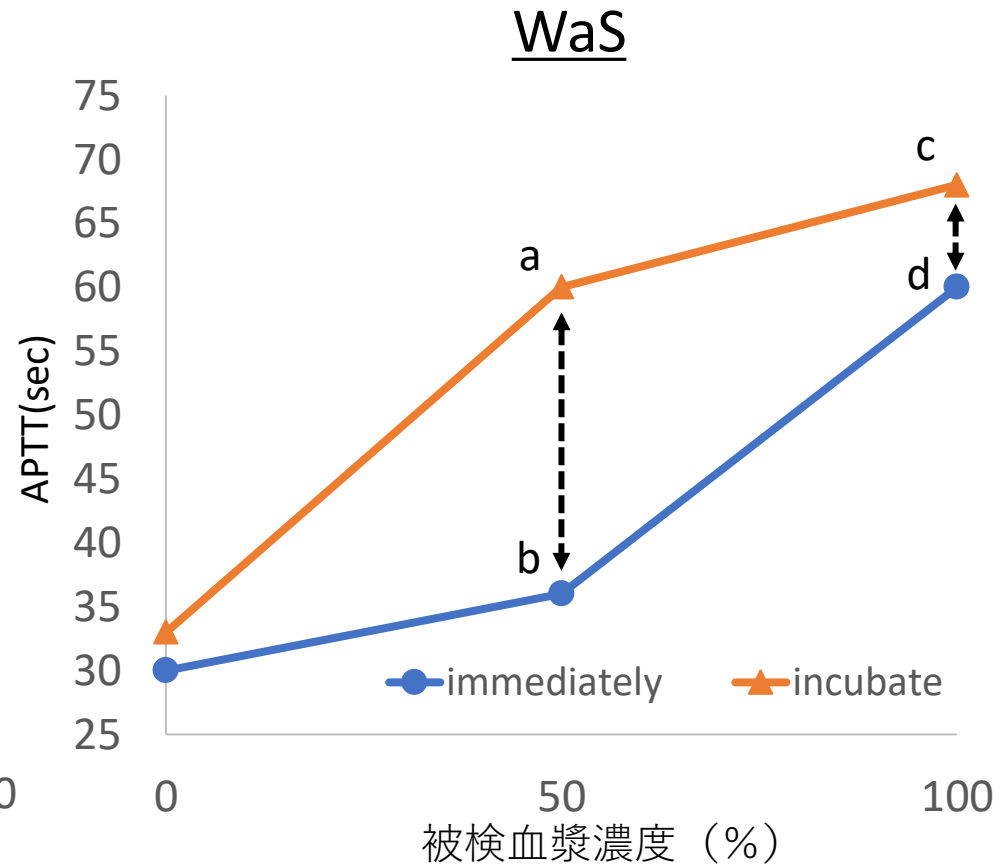
疾患群別 一致率(%)	波形パターン		Rosner index	Percent correction		MTスコア	CMT index
	シグモイドを除く	シグモイド =上凸		1:1 mix	4:1 mix		
全体	78.6	84.2	90.1	86.1	93.1	70.3	96.0
APA陽性	50.0	85.7	94.6	92.9	100	67.9	100
APS疑い	30.0	80.0	60.0	70.0	100	50.0	100
因子インヒター 陽性	12.5	25.0	75.0	25.0	50.0	12.5	50.0
因子欠乏	100	100	96.3	96.3	74.1	100	100

WaS-ALD50法



$$\text{ALD50} = \frac{a}{b} \times 100 (\%)$$

カットオフ値：87.8%



$$\text{WaS} = \left[\frac{a-b}{b} \times 100 \right] - \left[\frac{c-d}{d} \times 100 \right] \times 100 (\%)$$

カットオフ値：10.2%

数値判定法に必要な判定のポイント



- ✓ 数値判定法を用いる場合は自施設の使用機器・試薬に応じて適切なカットオフ値を定める（検討や論文参照）
- ✓ 複数の数値判定法を併用するとより信頼性が高い
- ✓ 波形パターン法と数値判定法の判定に乖離が見られた場合は定量的指標である数値判定法の判定を優先する
（但し混和直後のみの数値判定法を用いる場合は加温後の波形パターン変化の結果を考慮し総合的に判定する）

波形パターン法と併せて総合的に判定する

クロスミキシングテスト結果報告書																						
日付 患者氏名 ID 依頼医	検体番号 年齢・性別 依頼科																					
波形パターン <table border="1"><thead><tr><th>被検血漿濃度(%)</th><th>0</th><th>20</th><th>50</th><th>80</th><th>100</th></tr></thead><tbody><tr><td>混和直後</td><td>30</td><td>40</td><td>50</td><td>60</td><td>65</td></tr><tr><td>加温後</td><td>35</td><td>50</td><td>58</td><td>65</td><td>68</td></tr></tbody></table>					被検血漿濃度(%)	0	20	50	80	100	混和直後	30	40	50	60	65	加温後	35	50	58	65	68
被検血漿濃度(%)	0	20	50	80	100																	
混和直後	30	40	50	60	65																	
加温後	35	50	58	65	68																	
<table border="1"><thead><tr><th>被検血漿濃度(%)</th><th>0</th><th>20</th><th>50</th><th>80</th><th>100</th></tr></thead><tbody><tr><td>混和直後</td><td>30</td><td>40</td><td>50</td><td>60</td><td>65</td></tr><tr><td>加温後</td><td>35</td><td>50</td><td>58</td><td>65</td><td>68</td></tr></tbody></table>					被検血漿濃度(%)	0	20	50	80	100	混和直後	30	40	50	60	65	加温後	35	50	58	65	68
被検血漿濃度(%)	0	20	50	80	100																	
混和直後	30	40	50	60	65																	
加温後	35	50	58	65	68																	
波形パターン判定 ●混和直後 上に凸 →インヒビターパターン ●加温後 上に凸 →インヒビターパターン <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">波形パターン判定基準</th></tr></thead><tbody><tr><td>上に凸</td><td>インヒビターパターン</td></tr><tr><td>一部上に凸</td><td>インヒビターパターン</td></tr><tr><td>下に凸</td><td>因子欠乏パターン</td></tr></tbody></table>					波形パターン判定基準		上に凸	インヒビターパターン	一部上に凸	インヒビターパターン	下に凸	因子欠乏パターン										
波形パターン判定基準																						
上に凸	インヒビターパターン																					
一部上に凸	インヒビターパターン																					
下に凸	因子欠乏パターン																					
数値判定法(混和直後) ●ICA 30.8 →インヒビターパターン ●CMT index 6.5 →インヒビターパターン <table border="1"><thead><tr><th>数値判定基準</th><th>インヒビター陽性</th><th>因子欠乏</th></tr></thead><tbody><tr><td>ICA</td><td>14.8以上</td><td>14.8未満</td></tr><tr><td>CMT index</td><td>9.7未満</td><td>9.7以上</td></tr></tbody></table>					数値判定基準	インヒビター陽性	因子欠乏	ICA	14.8以上	14.8未満	CMT index	9.7未満	9.7以上									
数値判定基準	インヒビター陽性	因子欠乏																				
ICA	14.8以上	14.8未満																				
CMT index	9.7未満	9.7以上																				
総合判定 即時型インヒビター陽性																						
フリーコメント																						
<table border="1"><tbody><tr><td>測定機器:</td><td>ACL-TOP500</td></tr><tr><td>測定試薬:</td><td>APTT-SP</td></tr><tr><td>実施者:</td><td></td></tr></tbody></table>					測定機器:	ACL-TOP500	測定試薬:	APTT-SP	実施者:													
測定機器:	ACL-TOP500																					
測定試薬:	APTT-SP																					
実施者:																						

患者情報入力

実測値を入力

判定基準を参考に
結果を選択

判定基準を参考に選択

総合所見

測定機器・試薬、実施者

クロスミキシングテストの参考書（結果解釈編）

● 波形パターン法

- 凸の度合いによらず、全てのポイントが基線より上にあれば上に凸
- 凸の度合いによらず全てのポイントが基線より下にあれば下に凸
- パターンが基線と交わる場合はインヒビターパターンとする
- 混和直後と加温後のパターンの変化の有無を確認する（基線の変化ではなく、それぞれの基線をベースにパターンが変化したかを評価する）
- 波形パターンが下に凸でもインヒビター陽性があることを認識しておく

● 数値判定法

- 数値判定法を用いる場合はカットオフ値に注意し、使用する機器・試薬に応じて、既報の論文や自施設の検討で適切なカットオフ値を設定する
- 複数の数値判定法を併用するとより信頼性が高くなる
- 波形パターン法と数値判定法が乖離した場合は、定量的指標である数値判定法の判定を優先するが、混和直後のみの数値判定法を用いる場合は加温後の波形パターン変化の結果を考慮し総合的に判定する

判定に迷う場合は、年齢、性別、出血傾向や血栓傾向などの臨床症状も参考に！