

## 신장이식 환자에서 Chemiluminescence Microparticle Immunoassay를 이용한 검사상 Tacrolimus 농도 위증가를 보인 1예

양다해<sup>1</sup> · 송새암<sup>2</sup> · 전경란<sup>2</sup> · 임학<sup>3</sup> · 이운형<sup>1</sup>

고신대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 인제대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>2</sup>, 고신대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>

### Falsely Elevated Tacrolimus Concentrations Using Chemiluminescence Microparticle Immunoassay in Kidney Transplant Patient

Dahae Yang, M.D.<sup>1</sup>, Sae Am Song, M.D.<sup>2</sup>, Kyung Ran Jun, M.D.<sup>2</sup>,  
Hak Rim, M.D.<sup>3</sup> and Woonhyoung Lee, M.D.<sup>1</sup>

Department of Laboratory Medicine, Kosin University College of Medicine<sup>1</sup>, Department of Laboratory Medicine, Inje University College of Medicine<sup>2</sup>, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine<sup>3</sup>, Busan, Korea

Tacrolimus is one of the effective immunosuppressive drugs used after an organ transplant procedure. However, due to its narrow therapeutic range, its usefulness in preventing transplant rejection and minimizing nephrotoxicity is dependent on the monitoring of whole blood trough levels of tacrolimus. A 49-year-old kidney transplant recipient presenting with cough and general weakness was admitted to the hospital. Due to the patient's deeply compromised clinical condition, an immunosuppressive therapy was discontinued. Tacrolimus concentrations in the patient's whole blood samples were measured, using an automated chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) instrument. Interference was suspected because tacrolimus concentrations after the discontinuation of tacrolimus dose were 20.9 and 18.2 ng/mL at day 2 and 3, respectively. Tacrolimus concentrations were 11.1 and 12.6 ng/mL, respectively, when re-tested using an antibody-conjugated magnetic immunoassay (ACMIA). We evaluated the relationship between the CMIA and ACMIA results, and calculated the expected values from the regression equation. Residuals were -8.4 and -4 ng/mL, respectively. There have been several cases with false detection of elevated tacrolimus concentrations using ACMIA; however, such falsely detected elevations using CMIA have rarely been reported. When unexpectedly high concentrations of tacrolimus are detected by CMIA in transplant patients, an immediate re-test using another technique might be necessary to rule out falsely elevated results.

**Key Words:** Tacrolimus, Chemiluminescence microparticle immunoassay, Antibody conjugated magnetic immunoassay, Kidney transplantation

**중심 단어:** 타크로리무스, 화학 발광 미세입자 면역 검사법, 항체 포합체 자기 면역 검사법, 신장이식

## 서론

신장이식은 말기 신부전 환자에 있어 가장 효과적인 치료법 중 하나로 술기의 발달 및 새로운 면역억제제의 개발에 따라 이식신장의 생존율은 향상되어왔다(1,2). 그 중 칼시뉴린 억제제로 작용하는 tacrolimus의 단독 혹은 병합요법이 급성 및 만성 거부반응의 치료 및 합병증 감소를 위

Received May 25, 2016

Revised July 12, 2016

Accepted July 14, 2016

Corresponding author: Woonhyoung Lee

Department of Laboratory Medicine, Kosin University Gospel Hospital,  
Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu,  
Busan 49267, Korea

Tel: 82-51-990-6373, Fax: 82-51-990-3034

E-mail: lukerubicon@gmail.com

해 보편적으로 사용되고 있다(3). Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR)의 보고에 따르면, 2011년 고형 장기이식 환자의 80% 이상이 tacrolimus 치료를 받은 것으로 보고되었다(4).

하지만 tacrolimus는 적정 치료범위가 좁고 최저 약물농도(trough blood concentration)가 낮게 유지될 경우 잠재적인 이식거부반응이 나타날 수 있고, 높게 유지될 경우 신독성, 고혈압, 감염 혹은 신경독성 등과 같은 면역억제에 따른 부작용이 생길 수 있기에 치료적 약물 농도를 모니터링 하는 것이 임상에서 매우 중요하다(5,6).

현재 일반 임상검사에서 tacrolimus의 측정에 사용되는 검사법으로는 chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA), antibody conjugated magnetic immunoassay (ACMIA), microparticle enzyme immunoassay (MEIA) 등과 같은 면역측정법을 이용한 상용화된 검사법과, 질량 분석법을 이용한 liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 등이 있다.

저자들은 신장이식 환자에서 CMIA법을 이용한 tacrolimus 검사 중 경험한 tacrolimus 농도의 측정오류를 보고하고자 한다.

## 증 례

만성 신부전 5기인 49세 남자 환자가 2014년 2월 혈액형 부적합 신이식(ABO incompatible kidney transplantation: 공여자 B+형, 수여자 O+형)을 시행 받았다. 이후 24시간마다 tacrolimus 1.5 mg, steroid 7.5 mg, sulfamethoxazole/trime-thoprim 80/400 mg 그리고 12시간마다 mycophenolate mo-fetil 250 mg을 유지요법으로 복용하고 있던 중 2014년 8월 기침과 전신 무력을 주소로 본원 외래로 내원하였다. 내원 당시 환자의 키는 176 cm, 몸무게는 55 kg이었다. 활력 징후는 혈압 110/80 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.2°C이었고 신체 검사상 오른쪽 폐 전반에 수포음이 들렸다.

내원 당일 시행한 전혈구 계산에서 백혈구 수  $2.11 \times 10^9/L$  (분엽핵호중구 60.9%, 림프구 19.2%, 단구 11.1%, 호산구 7.9%, 호염기구 0.9%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 수  $148 \times 10^9/L$ 이었다. C-reactive protein은 20.19 mg/dL (reference interval [RI]: 0~0.75)로 증가 소견을 보였고 혈액요소질소와 크레아티닌은 각각 21.0 mg/dL (RI: 5~23)와 1.27 mg/dL (RI: 0.70~1.30)로 참고범위였다. 환자의 전해질 및 화학검사결과에서 특이소견은 관찰되지 않았다(Table 1).

CMIA법인 Architect i2000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) 장비와 전용시약으로 전혈검체를 이용하여 측정된 tacrolimus 농도는 8.4 ng/mL (치료범위; 5~20)였으며 이는 본원의 치료범위 이내였다. 흉부 방사선검사에서 오른쪽 폐 전반에 음영이 증가한 소견이 있었다.

환자는 폐렴이 의심되어 항생제 치료를 시작하였다. 흉부 컴퓨터 단층촬영상 괴사성 폐렴으로 진행이 의심되는 소견이 보였으며 객담 및 혈액배양검사상 *Klebsiella pneumoniae*가 검출되었다. 이후 시행한 검사상 환자의 혈액요소질소가 38.3 mg/dL, 크레아티닌이 1.84 mg/dL로 증가하였다. 환자의 임상 양상이 악화됨에 따라 tacrolimus 과량 투여에 따른 부작용을 의심하여 tacrolimus의 투약을 중단하였으며 당시 tacrolimus의 농도는 16.2 ng/mL으로 치료범위 이내였다. 투약 중지 2일차 20.9 ng/mL, 투약 중지 3일차 tacrolimus 농도는 18.2 ng/mL로 측정되었다. 이에 간섭에 의한 위증가를 의심하여 해당 검체를 ACMIA법인 RxL Dimension analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA)로 tacrolimus 측정이 가능한 외부 검사실에 비교검사를 의뢰하였다. 투약 중단 2일차 검체(CMIA 20.9 ng/mL)와 3일차 검체(CMIA 18.2 ng/mL)를 ACMIA법을 이용하여 측정한 결과 tacrolimus 농도는 각각 11.1 ng/mL과 12.6 ng/mL이었다(Fig. 1).

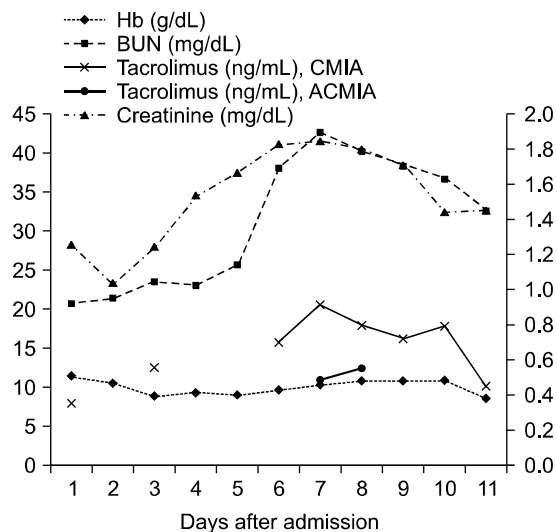
## 고 찰

ACMIA 검사는 항체와 결합되어 있는 효소가 기질과 반응하여 만든 산물의 발색량을 분광광도계로 측정하는

**Table 1.** Initial test results of the patient

Test	Result	Reference interval
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	131	136~150
K <sup>+</sup> (mmol/L)	3.0	3.5~5.3
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	106	98~110
AST (IU/L)	12	5~40
ALT (IU/L)	28	5~40
LDH (IU/L)	671	200~450
Total protein (g/dL)	7.7	6.3~8.3
Albumin (g/dL)	3.0	3.5~5.0
CRP (mg/dL)	20.19	0~0.75
BUN (mg/dL)	21	5~23
Creatinine (mg/dL)	1.27	0.70~1.30

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; BUN, blood urea nitrogen.



**Fig. 1.** Clinical course showing hemoglobin (Hb), blood urea nitrogen (BUN), tacrolimus concentration (left y axis), and serum creatinine level (right y axis). Patient took last dose of tacrolimus on day 5 and was withheld on day 6. Abbreviations: CMIA, chemiluminescence microparticle immunoassay; ACMA, antibody conjugated magnetic immunoassay.

검사법으로 alkaline phosphatase 혹은  $\beta$ -galactosidase 등을 효소로 사용하며, CMIA 검사는 상자기성의 마이크로파티클들에 부착되는 항체를 이용하여 검체에 반응시킨 후 생성된 빛을 검출기로 감지하여 약물의 양을 측정하는 검사로 검출민감도가 면역측정법 중 높고 재현성이 매우 우수하다고 알려져 있다(7).

이러한 면역분석법에서는 다른 약물과 대사산물에 의한 교차반응이나, 이중친화항체들과의 반응, 헤마토크리트나 알부민과 같은 내인적 요소들에 의한 간섭현상이 나타날 수 있다(8). 면역분석법의 이런 간섭현상은 환자 결과의 잘못된 해석을 유발할 수 있으며, 그 결과 잘못된 치료법으로 이끌 수 있다. 이러한 오류들은 질 관리가 우수한 검사실에서도 일어날 수 있으며, 오류를 빨리 인지하고 교정하는 것이 중요하다.

CMIA법을 이용한 검사에서는 드물게 인간면역결핍바이러스 혹은 매독 등의 검사에서 위양성이 나타나는 보고들이 있었다(9,10). 이들의 경우 만성 B형 간염 백신 혹은 B형 간염 면역글로불린 치료를 받은 후 발생하였다고 추정하였으며(10), 일부는 임신한 여성, 중양 또는 자가면역 질환을 가진 환자, 혹은 60세 이상의 노인의 경우 추가적인 검사를 통해 CMIA 검사 결과를 확인할 것을 권고하였다(9).

일반적인 tacrolimus의 반감기는 평균 12시간 정도이며

경우에 따라 3.5시간에서 40.5시간까지 보고된 바 있다(11). 하지만, 본 증례의 경우, 투약 중단 후 48시간 이후 채혈한 검체에서 측정된 결과로 이는 보고된 최대 반감기인 40.5시간보다 후에 측정된 결과임에도 tacrolimus의 농도가 투약중단 시점보다 높았다. Tacrolimus의 청소율에 영향을 미칠 수 있는 많은 인자들이 존재하지만, 환자의 임상적 양상과 관련하여 현재의 tacrolimus 고농도 상황을 충분히 설명할 수 없었기 때문에 본 연구자들은 간섭현상을 의심하였다.

LC-MSMS 방법은 tacrolimus의 농도를 측정하는 표준검사에서 사용된다(12). 하지만 이온화 과정 및 이온선택 과정에서 발생할 수 있는 잠재적인 제한점들이 있을 뿐만 아니라, 현재 소수의 LC-MSMS 키트만이 상용화되어 있고 대부분의 LC-MSMS 방법이 검사실 자체 개발검사로 표준화되지 않은 장비 환경에서 시행되고 있어 참고 물질과 절차에 대한 소급성이 부족하다. 이에 숙련도 평가(proficiency testing)에서 정밀도가 떨어지고 부정확한 결과를 보고할 가능성이 있다(13,14). 그리고 LC-MSMS는 시간 소모가 크며, 노동 집약적이고 비싸기 때문에 ACMA, CMIA, MEIA 등과 같은 대안적인 면역검사법을 현재 많이 이용하고 있다(15,16).

Tacrolimus의 최적화를 위한 2007 European Consensus Conference에서는 이러한 검사 방법들 중 정량한계(limit of quantitation, LOQ)의 값이 1 ng/mL 이하인 측정법을 이용할 것을 권고하고 있는데(17), 면역검사법을 이용한 검사에서는 CMIA법을 이용한 검사가 LOQ값이 1 ng/mL 이하로 측정되며, LC-MSMS법과 비교하여 매우 정밀하고 민감도가 높기에(18), 낮은 농도의 tacrolimus 측정 시 ACMA법에 비해 안정적인 검사로 생각된다(19). 그리고 CMIA는 요산, 총단백, 중성지방, 콜레스테롤, 그리고 25%~55% 범위의 헤마토크리트와 같은 내인적 요소들에 의한 영향이 없어 LC-MSMS가 구비되지 않은 실험실에서 대안이 되는 검사법으로 권고되었다(17,20,21).

ACMA의 총 변이계수는 평균 tacrolimus 농도가 5.1, 11.2, 15.5, 23.3 ng/mL일 때 각각 12.8%, 9.0%, 6.7%, 5.0%로 추정되었으며 3.1 ng/mL에서 35.4 ng/mL까지의 농도범위에서 직선성을 보이고( $R^2=0.9994$ ), LC-MSMS와 비교하여 -14.9%의 바이어스를 보인다(22). CMIA의 경우 6개의 기관이 시행한 검사에서 tacrolimus 농도가 3.0, 8.6, 15.5 ng/mL일 때 총 변이계수는 각각 4.9%~7.6%, 2.9%~4.6%, 3.1%~8.2%로 추정되었으며 2.8 ng/mL에서 29.4 ng/mL까지의 농도범위에서 직선성을 보이고( $R^2=0.998\sim1.000$ ), LC-MSMS와 비교하여 평균 14% (11%~17%)의 바이어스를 보인다

(20). 본원 Architect i2000을 이용한 CMIA법 tacrolimus 농도의 총 변이계수는 5.1, 10.2, 16.3 ng/mL인 경우 각각 6.2%, 2.4%, 3.8%로 관리되고 있다.

ACMIA법과 CMIA법 간의 상관식은  $CMIA=1.15 \times ACMIA-0.25$  ( $r=0.988$ )로 보고된 바 있다(21). 본 증례에서 해당 상관식에 의해 추정된 CMIA값과 CMIA법에 의해 측정된 값의 차이는 각각  $-8.4$  ng/mL와  $-4$  ng/mL로 추정되며, 따라서 CMIA법에 의해 측정된 값이 기대보다 높게 위증가된 것으로 판단된다.

Tacrolimus 농도가 위증가를 보인 오류들에 대해 과거 보고된 바 있다(23-25). 이들은 ACMIA법을 이용한 검사에서 발생하였으며, tacrolimus의 농도를 전혈이 아닌 혈장에서 측정하거나, 세척적혈구에서 측정하는 경우 간섭현상이 제거됨을 관찰하여 이를 통해  $\beta$ -galactosidase에 직접적으로 작용하는 내인항체 혹은 이러한 간섭요소와 시약과의 비특적 결합을 원인으로 추정한 보고들이 있었다(23,24). 이종친화항체들에 의한 간섭현상도 보고된 바 있었으며 이를 이종친화항체 차단관과 G 레진 처리로 검출한 바 있다(25). 또한 자가면역 정밀검사를 통해 DNA 자가항체가 tacrolimus 위증가 원인이라고 추론한 보고도 있었다(26). 국내에서도 2015년 ACMIA를 이용한 검사상 위증가 의심을 보고한 바 있으나 그 원인을 규명하지는 못하였다(27).

약리적 기전에 의한 tacrolimus의 위증가 발생 가능성 또한 존재한다. Wallemacq 등(20)은 생쥐의 항-tacrolimus 항체와 실험실에서 합성한 tacrolimus의 대사산물인 31-methyltacrolimus와 15-O-demethyltacrolimus 간의 교차반응을 radioreceptor assay (RRA)로 측정하여 확인한 바 있다(20). 이들 대사산물은 항정상상태(steady state)의 신이식 환자에서 모약물(parent drug)과 비교하여 중간혈액농도(mean blood concentration)가 각각 15% 그리고 6%로 측정된다(28). 따라서 이론적으로 31-methyltacrolimus와 15-O-demethyltacrolimus에 의한 tacrolimus 농도의 오류 발생이 가능하다고 판단하였다.

하지만 CMIA 검사 환자검체에서의 오류는 아직 보고된 바 없었고 본 증례에서도 검체의 부족으로 이를 증명할 검사를 추가적으로 시행할 수 없었다.

비록 잔여 검체량의 부족과 환자의 사망으로 인하여 tacrolimus의 위증가의 원인을 명확히 규명하지는 못하였지만 본 증례는 신이식 환자에서 tacrolimus의 위증가를 보인 국내 두 번째 보고이자 CMIA법을 이용한 검사에서의 첫 번째 증례로써 의미가 있다고 생각한다. 이에 본 연구자들은 신이식 환자에서 임상양상에 부합하지 않은 tacrolimus

의 결과가 발생하였을 때 신속히 다른 기법을 이용하는 검사법으로 검사결과를 확인할 것을 제안하고자 한다.

결론적으로 검사실에서 설명할 수 없는 tacrolimus의 증가가 관찰되면, 혈장이나 세척적혈구를 이용한 검사, 혹은 이종친화항체 차단관에 채혈한 검체를 이용한 재검사를 통해 간섭의 가능성을 확인할 것을 권고한다. 그리고 다른 기법을 이용하는 검사를 시행하여 간섭현상이 특정 기법에 국한된 내인적 간섭물질에 의한 것인지 평가를 해야 하고, RRA 등을 이용하여 대사산물에 의한 교차반응을 확인할 것을 권장한다. 그리하여 측정간섭에 의한 위증가 가능성을 인지하고 잘못된 결과 해석으로 부적절하게 이식환자의 치료요법을 변경하지 않도록 주의해야 할 것으로 생각된다. CMIA법을 이용한 tacrolimus 검사에서 위증가 원인을 파악하기 위해 비슷한 임상환경의 환자들에 대한 추가적인 연구들이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008;68 Suppl 1:3-10.
- 2) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
- 3) O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A; UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1119-25.
- 4) United States Organ Transplantation. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) OPTN/SRTR 2011 annual data report [Internet]. Rockville: United States Organ Transplantation; 2012 [cited 2016 Aug 9]. Available from: [http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2011/pdf/00\\_intro\\_12.pdf](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/00_intro_12.pdf).
- 5) Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-84.
- 6) Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, Vanrenterghem Y, Donck J, Heeman U, et al. Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection. *Transplant Proc* 1999;31:296-8.
- 7) Henry JB, McPherson RA, et al. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011.
- 8) Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev* 2004;25:105-20.

- 9) Li ZY, Yan CL, Yan R, Feng ZR. Analytical performance of the Abbott Architect i2000 tacrolimus assay in Chinese patients after renal transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:4534-7.
- 10) Munshi SU, Anwar A, Tabassum S. False positive human immunodeficiency virus antibody test in chronic hepatitis B patient. *Indian J Med Microbiol* 2014;32:344-5.
- 11) Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:283-95.
- 12) Napoli KL. Is microparticle enzyme-linked immunoassay (MEIA) reliable for use in tacrolimus TDM? Comparison of MEIA to liquid chromatography with mass spectrometric detection using longitudinal trough samples from transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2006;28:491-504.
- 13) Seger C. Usage and limitations of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in clinical routine laboratories. *Wien Med Wochenschr* 2012;162:499-504.
- 14) Vogeser M, Seger C. Pitfalls associated with the use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Clin Chem* 2010;56:1234-44.
- 15) Koster RA, Dijkers EC, Uges DR. Robust, high-throughput LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, everolimus, and sirolimus in whole blood. *Ther Drug Monit* 2009;31:116-25.
- 16) Holt DW, Armstrong VW, Griesmacher A, Morris RG, Napoli KL, Shaw LM, et al. International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology working group on immunosuppressive drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2002;24:59-67.
- 17) Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufrond V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009;31:139-52.
- 18) De BK, Jimenez E, De S, Sawyer JC, McMillin GA. Analytical performance characteristics of the Abbott Architect i2000 Tacrolimus assay: comparisons with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and Abbott IMx methods. *Clin Chim Acta* 2009;410:25-30.
- 19) Amann S, Parker TS, Levine DM. Evaluation of 2 immunoassays for monitoring low blood levels of tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2009;31:273-6.
- 20) Wallemacq P, Goffinet JS, O'Morchoe S, Rosiere T, Maine GT, Labalette M, et al. Multi-site analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT tacrolimus assay. *Ther Drug Monit* 2009;31:198-204.
- 21) Bazin C, Guinedor A, Barau C, Gozalo C, Grimbert P, Duvoux C, et al. Evaluation of the Architect tacrolimus assay in kidney, liver, and heart transplant recipients. *J Pharm Biomed Anal* 2010;53:997-1002.
- 22) Chung JW, An D, Song J, Chung HJ, Park HI, Lee W, et al. Performance evaluation of affinity column mediated immunometric assay for tacrolimus. *Korean J Lab Med* 2009;29:415-22. (정재우, 안동희, 송정환, 정희정, 박해일, 이우창, 등. Affinity Column Mediated Immunometric Assay를 이용한 혈중 Tacrolimus 농도 검사법의 평가. 대한진단검사의학회지 2009;29:415-22.)
- 23) D'Alessandro M, Mariani P, Mennini G, Severi D, Berloco P, Bachetoni A. Falsely elevated tacrolimus concentrations measured using the ACMIA method due to circulating endogenous antibodies in a kidney transplant recipient. *Clin Chim Acta* 2011;412:245-8.
- 24) Knorr JP, Grewal KS, Balasubramanian M, Young N, Zaki R, Khanmoradi K, et al. Falsely elevated tacrolimus levels caused by immunoassay interference secondary to beta-galactosidase antibodies in an infected liver transplant recipient. *Pharmacotherapy* 2010;30:954.
- 25) Altinier S, Varagnolo M, Zaninotto M, Boccagni P, Plebani M. Heterophilic antibody interference in a non-endogenous molecule assay: an apparent elevation in the tacrolimus concentration. *Clin Chim Acta* 2009;402:193-5.
- 26) Rostaing L, Cointault O, Marquet P, Josse AG, Lavit M, Saint-Marcoux F, et al. Falsely elevated whole-blood tacrolimus concentrations in a kidney-transplant patient: potential hazards. *Transpl Int* 2010;23:227-30.
- 27) Cha KH, Lee JJ, Kim HN, Chae H, Kim Y. False increase in whole blood tacrolimus levels due to interference in an antibody-conjugated magnetic immunoassay method. *J Lab Med Qual Assur* 2015;37:148-52. (차경호, 이정중, 김하나, 채효진, 김용구. Antibody Conjugated Magnetic Immunoassay법을 이용한 Tacrolimus 농도분석에서 간섭으로 인한 위 증가 2예. 임상검사와 정도관리 2015;37:148-52.)
- 28) Murthy JN, Davis DL, Yatscoff RW, Soldin SJ. Tacrolimus metabolite cross-reactivity in different tacrolimus assays. *Clin Biochem* 1998;31:613-7.