



임상검사실에서의 액체크로마토그래피-질량분석법에 대한 제언: 도입과 운영

Recommendations for the Use of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in the Clinical Laboratory: Part I. Implementation and Management

이경훈¹ · 문수영² · 김세림³ · 최현정⁴ · 이상국⁵ · 박형두⁶ · 이수연⁶ · 송상훈⁷; 대한임상화학회 임상질량분석연구회

Kyunghoon Lee, M.D.¹, Soo Young Moon, M.D.², Serim Kim, M.D.³, Hyun-Jung Choi, M.D.⁴, Sang-Guk Lee, M.D.⁵, Hyung-Doo Park, M.D.⁶, Soo-Youn Lee, M.D.⁶, Sang Hoon Song, M.D.⁷; Clinical Mass Spectrometry Research Committee of the Korean Society of Clinical Chemistry

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 진단검사의학과¹, 부산대학교병원 진단검사의학과², 녹십자의료재단 진단검사의학부³, 전남대학교 의과대학 진단검사의학교실⁴, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과⁵, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과⁶, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 진단검사의학과⁷

Department of Laboratory Medicine¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul, National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Laboratory Medicine², Pusan National University Hospital, Busan; Department of Laboratory Medicine³, Green Cross Laboratories, Yongin; Department of Laboratory Medicine⁴, Chonnam National University Medical School, Gwangju; Department of Laboratory Medicine⁵, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine and Genetics⁶, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine⁷, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Many types of assays involving mass spectrometry have been developed and applied in clinics. However, mass spectrometry has not been widely implemented yet relative to other measurement methods, including biochemical assays, immunoassays, and molecular diagnostics. Despite its strong advantage as an analytical method, many laboratory physicians and clinical laboratories are unwilling to introduce it. Fundamental elements, such as instruments, reagents, facilities, skilled human resources are required to implement mass spectrometry. This review contains considerations for the introduction of liquid chromatography-mass spectrometry to support the clinical laboratories interested in or planning to implement mass spectrometry.

Key Words: Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), Clinical laboratory, Mass spectrometric assay

서론

임상화학검사실에서 기본적으로 사용하고 있는 방법은 주로 광도측정법, 전기영동, 전위차측정법 등이 있으며, 2000년대 초반부

터 질량분석기를 이용하는 검사의 개발 및 검사 건수가 점점 증가하고 있다[1]. 질량분석법을 이용한 검사는 기존의 방법으로 측정하기 어렵거나, 정확도가 요구되는 검사, 동일한 검체에서 다종의 물질을 동시에 측정해야 하는 상황 등에서 유용하다. 기존의 방법으로 측정하기 어려운 검사로는 상용화된 시약이 개발되지 않은 약물, 대사물질 등의 검사가 있다[2-4]. 정확도가 요구되는 검사로는 치료 범위가 좁은 면역억제제와 같은 약물, 교차반응을 최소화시키기 위한 호르몬 등과 같은 검사가 있다[5-7]. 동일한 검체에서 다종의 물질을 동시에 측정해야 하는 검사로는 신생아선별검사, 지방산검사 등이 있다[8-10].

질량분석법을 이용한 검사를 하기 위해서는 다른 검사와 마찬가지로 장비, 시약, 시설, 인력 등의 기본 요소가 필요하다. 그러나, 질량분석법은 아직까지는 생화학, 면역, 분자진단 등의 다른 측정 방법에 비해서 자동화가 널리 확산되지는 않았다. 따라서, 질량분석법을 이용한 검사를 하기 위해서는 장비와 시약 등의 원리를 충분히 이해해야 하고, 다양한 경험이 축적되어야 한다.

Corresponding author: Sang Hoon Song, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-5084-1137>

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-3326, Fax: +82-2-747-0359, E-mail: cloak21@snu.ac.kr

Received: December 31, 2018

Revision received: April 24, 2019

Accepted: April 25, 2019

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2020, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 논문에서는 질량분석법에 관심이 있으나 도입을 하고 있지 못하거나 도입을 계획하고 있는 임상검사실에서 액체크로마토그래피-질량분석법 도입 시 고려할 사항을 소개하고자 한다.

질량분석법을 이용한 검사의 도입과 운영

1. 질량분석법을 이용한 검사 도입 시 고려 사항

1) 검사 종류

질량분석법을 이용한 검사를 도입하기 전에 가장 먼저 고려할 사항으로는 어떤 검사를 할 것인가 일 것이다. 질량분석법을 이용해서 측정 가능한 물질은 약물, 대사물질 등과 같은 저분자량 물질 이외에도 단백질, 핵산 등과 같은 고분자량 물질도 있다. 질량분석에서는 분석하고자 하는 물질이 저분자량 물질인지, 고분자량 물질인지를 먼저 구분하는 것이 중요한데, 이는 고분자량 물질을 분석하기 위해서는 Q-TOF (Quadrupole Time-of-Flight), Orbitrap, FT-ICR (Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance) 등과 같은 고해상도의 질량분석기가 필요하기 때문이다. 연구 목적으로는 단백질, 핵산 등과 같은 고분자량 물질을 분석하기도 하지만, 검사 목적으로는 대부분 저분자량 물질을 측정하기 때문에 굳이 고해상도의 질량분석기를 우선적으로 도입할 필요는 없다. 물론, 향후 기술의 발전과 검사 영역의 확대가 이루어진다면 검사실에서 고해상도 질량분석기를 사용할 수도 있을 것이다.

일반적으로 질량분석법을 이용하기에 적합한 검사로는 약물, 호르몬, 신생아선별검사, 비타민 등이 있다. 그러나, 질량분석법은 기존에 검사로 개발된 시약이 없는 물질의 임상적 유용성을 연구 단계에서 측정하고 이를 검사로 개발하기에 매우 유용하므로 연구와 진료 목적으로 모두 사용할 수 있다.

2) 검사 소요시간(turnaround time, TAT)

질량분석법은 기존 검사법에 비해 많은 시간과 노력이 필요한 수동검사에 가깝다. 최신 생화학장비는 시간 당 2,000개, 면역 장비는 시간 당 200개의 검사가 가능하지만 질량분석법은 분석하고자 하는 물질과 사용하는 방법에 따라 검사 당 최소 2분에서 최대 10분 이상이 소요된다. 이는 시간 당 6-30개 검사가 가능한 것으로 자동화된 일반적인 임상화학 검사장비 등에 비하여 상대적으로 많은 시간이 소요된다. 질량분석 검사는 원심분리 이외에도 전처리 과정이 매우 중요하다. 생화학 검사나 면역 검사의 경우 원심분리 후 즉시 장비에서 측정이 가능하나, 질량분석 검사에서는 원심분리 이후에 추가적인 전처리 과정이 필요하다. 전처리 과정에 따라서 최소 1분, 최대 24시간 이상의 시간이 필요하므로 질량분석 검사의 TAT는 기존의 방법에 비해 최소 30분 이상 더 걸릴 수 있다는 것을 고려해야 한다. 국내 임상검사실 질량분석검사 현황

을 조사하였을 때 tacrolimus의 검사시간은 당일 또는 2-3일이었으며, 비타민 D와 혈장 메타네프린 등의 검사시간은 주로 2-3일(중간값 3일)이었다. 따라서, 반드시 질량분석법을 이용해서 측정해야 하는 당일검사가 아니라면 질량분석법을 이용한 검사의 TAT는 재검 등을 고려하여 1-2일 후로 설정하는 것이 좋다.

3) 수익성

질량분석 검사는 고가의 장비가 필요한 대신 재료비는 적게 드는 검사이다. 비용의 측면에서 대부분의 검사가 장비보다는 시약에 의존적인 반면에 질량분석 검사는 그 반대라고 할 수 있다. 흔히 사용하는 질량분석기의 가격은 생화학 또는 면역 장비에 비해 비싼 편이다. 칼럼, 기본적인 용매와 표준물질 등의 기본 재료만 이용해서도 검사가 가능하므로 재료비는 매우 적게 소요되는 검사이다. 전처리 과정에서 solid phase extraction (SPE) 등을 사용하거나 상용화된 보정물질(calibrator) 또는 정도관리물질을 사용하는 경우 검사 과정의 편의성이 증가하고 검사 성능이 향상될 수 있으나 비용이 증가할 수 있다. 흔히 시행하는 면역억제제 검사인 tacrolimus 검사의 예를 Table 1에 제시하였다.

2. 질량분석 검사의 선택

1) 질량분석 검사의 특성

질량분석법은 특별한 상용화된 시약 없이도 원하는 물질을 분석할 수 있으므로 대부분의 물질을 측정할 수 있다. 기존의 생화학장비나 면역장비에서는 생성되는 반응물을 바로 측정하기 보다는 여러 반응을 통하여 화학발광이나 형광의 흡광도를 측정하여 반응물의 농도를 측정하지만 질량분석법의 경우는 직접 반응물의 농도를 측정하기 때문에 추가적인 반응이 필요 없다. 그리하여 흡광도와 연관이 있거나 추가적인 반응에서의 간섭을 받는 경우가 적다. 그러나, 모든 검사에 적용하기 보다는 일정한 특성을 갖는 검사에 적용하는 것이 검사 개설 및 유지에 용이하다. 특성으로는 면역억제제와 같이 정확도가 매우 중요한 검사, 신생아선별검사와 같이 동시에 여러 물질을 측정하는 것이 유리한 검사, 항결핵제 약물과 같이 임상적 유용성은 있으나 상용화된 시약이 개발되어 있

Table 1. Comparison between the immunoassay and LC-MS/MS test for tacrolimus

| | Immunoassay | LC-MS/MS |
|-------------------------------------|-------------|----------|
| Relative value scores for insurance | Low | High |
| Instrument price | Low | High |
| Cost per 100 tests | High | Low |
| TAT per 100 tests | Short | Long |
| Human resources | Few | Many |

Abbreviations: LC, liquid chromatography; MS, mass spectrometry; TAT, turnaround time.

지 않거나 개발되었더라도 이를 개선할 필요가 있는 검사 등이다. 측정을 위한 추가적인 단계가 필요 없어서 항원항체 반응이나 형광 또는 화학발광 등에 영향을 주는 다른 물질에 의한 영향을 받는 경우가 적으며, 별도의 시약을 사용하지 않고도 유사한 화학적 성질을 갖는 물질을 동시에 측정할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 상기의 장점을 확보하기 위해서는 검사의 모든 과정을 수작업으로 관리해야 하는 번거로움이 있을 수 있는데, 이는 질량분석법에 대한 경험을 통해 극복할 수 있다. 최근에는 상용화된 질량분석 전용 보정물질, 정도관리물질, 전처리 시약 등이 출시되고 있으며 자동 생화학분석기와 같이 전 과정을 자동화한 장비도 조만간 임상검사실에 도입될 수 있을 것으로 예상된다.

2) 약물

질량분석법을 이용해서 측정하기가 가장 쉽고 그 범위가 넓은 분야는 약물이다. 이는 체내에 존재하고 있지 않는 물질이므로 보정물질이나 정도관리물질 제조가 용이하며, 치료적 약물의 경우 상대적으로 쉽게 구할 수 있기 때문이다. 대개 치료적 약물농도 모니터링의 대상이 되는 약물 중에서 면역측정법 시약이 개발되어 널리 적용되고 있는 약물보다는 대부분은 상용화된 시약이 개발되어 있지 않은 약물이다. 왜냐하면 치료적 약물농도 모니터링의 대상이 될 수 있는 신약이 지속적으로 개발되어 치료에 사용되지만 신약을 측정할 수 있는 시약의 개발 속도가 이를 맞추지 못하고 있다. 그리고, 신약의 사용대상이 관련된 질병의 모든 환자가 대상이 되지 않기 때문에 경제적인 이유로 시약 개발이 되지 않는 것으로 추측된다. 이러한 경우 약물의 경우 질량분석법을 이용하면 빠른 경우 2-3개월 이내에도 약물 농도 측정법을 개발할 수 있기 때문에 임상적 유용성이 있는 치료적 약물농도 모니터링 또는 임상시험에 적용하기 용이하다.

(1) 면역억제제(immunosuppressants)

면역억제제는 좁은 치료 범위 때문에 약물 농도의 정확한 측정이 매우 중요하다. 간, 신장, 골수 등 대부분의 장기이식 직후 및 추적관찰 시 면역억제제 농도를 일상적으로 측정하여 약물 농도를 조절하고 있다. 대표적인 면역억제제로는 cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, mycophenolic acid 등이 있다. 장기이식 환자의 추적관찰 시 외래에서 당일검사로 요청하는 경우가 많아서 면역측정법을 이용하는 것이 편리하기는 하나 몇 가지 문제가 발생할 수 있다. 먼저 면역측정법은 교차반응으로 인해 참값에 비해 높게 측정되는 경향이 있다[12, 13]. 다음으로는 일부 면역억제제의 면역측정법 시약에는 휘발성이 강한 물질이 포함되어 있어서 즉시 측정하지 않는 경우 높게 측정될 수 있다. 이러한 상기의 문제점 때문에 면역억제제는 질량분석법을 이용하여 측정하는 것이 보다 정

확하고 임상에 신뢰를 줄 수 있는 방법이라고 할 수 있다.

(2) 항전간제(anti-epileptic drugs)

항전간제는 치료적 약물농도 측정이 필요한 대표적인 약물인데 이는 그 효과를 쉽게 파악할 수 있는 별다른 지표가 없고, 약물 복용의 순응도를 파악하기 위해서이다. Phenytoin, valproate, carbamazepine 등과 같은 고전적인 항전간제는 부작용을 개선하고 효과가 향상된 신약으로 점차 대체되며 사용빈도가 점차 줄어들고 있다. 이러한 신약으로는 levetiracetam, topiramate, lamotrigine, oxcarbazepine 등이 있는데 상용화된 시약이 있기는 하나 국내에는 아직까지 도입되고 있지 않다. 따라서, 이러한 약물을 복용하는 환자의 외래 추적관찰 시 질량분석법을 이용한 농도 측정이 매우 유용하게 사용되고 있다[14, 15].

(3) 항생제(antibiotics)

항생제도 질량분석법을 이용한 대표적인 치료적 약물농도 모니터링이 될 수 있다. 가장 흔히 측정하는 약물로 vancomycin이 있는데 이는 VRSA (vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*)를 예방하기에 충분한 치료 농도를 유지하고 부작용을 예방하기 위한 것이다. 그 외에도 gentamicin, tobramycin, amikacin 등과 같은 아미노글리코시드 계열의 약물도 치료적 약물농도 모니터링의 대상이다. 그러나, 상기 약물들은 이미 면역측정법을 이용한 상용화된 시약이 있으며, 빠른 TAT가 요구되고 있어서 검사실에서는 면역측정법으로 측정하고 있다. 반면에, 면역측정법이 개발되지 않은 항생제인 항결핵제, 항진균제, 콜리스틴 등과 같은 약물은 질량분석법으로 측정이 가능하다. 항결핵제의 경우 적절한 농도의 항결핵제를 투약하지 않았을 경우 약제 내성이 발생할 가능성이 높기 때문에 치료적 약물 농도 모니터링은 중요하고, 결핵 치료시 여러 가지 약제를 동시에 사용하기 때문에 질량분석법으로 측정하기에 매우 적합하다[3, 4]. 그리고, 결핵 초치료 이후에는 외래 진료를 보기 때문에 혈액여과지 검체로 측정하는 방법의 중요성이 높아지고 있다[16-18]. Voriconazole, posaconazole과 같은 항진균제는 면역저하 환자에서 흔히 발생하는 진균 치료 약물 농도의 적정 수준을 유지하기 위해 사용된다[19-21]. 콜리스틴은 carbapenem-resistant enterobacteriaceae의 치료 약물로 쓰이고 있으며, 신장독성이나 신경독성, 약제내성 등의 부작용을 예방하기 위해 치료적 약물농도 모니터링을 시행하고 있다[22, 23].

(4) 항암제(anti-neoplastic drugs)

일부 항암제도 질량분석법이 유용하게 사용된다. Busulfan은 백혈병 환자의 유지 요법 등에서 사용되는데 과도하게 노출될 경우 치명적인 부작용이 발생할 가능성이 높아지므로 이를 예방하

기 위해 약물 농도 모니터링이 유용하게 사용될 수 있다[2]. Busulfan도 상용화된 면역측정법 시약이 개발되지 않은 고전적인 약물 이므로 질량분석법으로만 측정이 가능하다.

(5) 남용약물(drugs of abuse)

마약류는 마약, 향정신성의약품, 대마 및 원료물질 등을 총칭하여 사용하고 있다. 이러한 마약류는 약물사용의 욕구가 강제에 이를 정도로 강하고(의존성), 사용약물의 양이 증가하는 경향이 있으며(내성), 사용 중지 시 온몸에 건디기 어려운 증상(금단증상)이 나타난다. 마약에서도 모르핀, 코데인, 메타돈 등은 의료용으로 사용되고 있으며, 향정신성의약품에서도 각성제인 암페타민, 케타민 등이나 진정제로 사용되는 졸피뎀 등은 의료용으로 사용되고 있다[24]. 이러한 약물의 남용을 막기 위해서 1차 선별검사에서는 정성적인 검사로 면역검사를 주로 시행한다. 그러나 1차 검사에서 양성반응이 나타나면 2차 확진 검사에서는 동일한 검체로 질량분석법을 사용하여 정량 측정하여 각 마약류마다 각각의 결정치를 적용하여 판단하고 있다. 질량분석법은 한 번의 검사로 여러 약물 및 약물의 대사체도 동시에 분석이 가능하기 때문에 어떠한 마약류 인지를 판단하는데 있어서 많은 도움을 주고 있다. 검사에 필요한 시약들은 마약류 관리에 관한 법률 시행규칙에 따라 구입 및 관리를 철저히 해야 한다. 마약류 관리대상 및 의료용 마약류 저장시설 점검부 등 내부표준물질 및 정도관리 물질에 대한 관리에 대한 기록이 필요하다[25].

3) 대사물질(metabolites)

각종 대사물질은 체내에 존재하는 대표적인 저분자량 물질이므로 질량분석법으로 측정하기에 매우 적합하다고 할 수 있다. 신생아선별검사는 선천성대사이상 등에 의해 체내에 증가하는 각종 대사물질의 증가 여부를 판정하는 검사이다. 질환의 종류는 많으나 발병률은 낮은 희귀질환이 대부분이므로 동시에 여러 질환을 선별하는 것이 효율적이다. 따라서, 한번의 채혈로 수십 종의 대사물질의 증가 여부를 선별하는 것이 중요한데 이때 질량분석법이 가장 효과적이라고 할 수 있다. 이러한 대사물질로는 아미노산, 카르니틴, 유기산 등이 있다[8, 9]. 그리고, 리소좀 내의 특정 효소의 비활성화로 인하여 대사물질이 축적되어 생기는 리소좀축적병에 대하여 동시에 선별할 수 있는 질량분석법이 사용되고 있다[26]. 최근에는 이러한 리소좀축적병 선별검사가 국내 신의료기술로 등재되어 검사가 시행되고 있다[27].

4) 호르몬(hormones)

호르몬 측정을 위해서는 대부분 면역측정 시약을 널리 사용하고 있다. 그러나, 스테로이드 호르몬의 합성 및 대사 경로의 많은

물질을 모두 측정할 수는 없으므로 이 경우 질량분석법을 이용하여 다중동시검사가 가능하다[28]. 또한, 테스토스테론, 코티솔 등과 같은 호르몬은 면역측정법으로 측정할 경우 교차반응에 의해 정확한 결과를 얻기 어려우므로 질량분석법을 이용하면 정확한 결과를 얻을 수 있다.

5) 단백질(proteins)

단백질은 분자량이 매우 커서 질량분석법을 이용하여 측정하기 쉽지 않다. 특히, 검사실에서 흔히 사용하는 질량분석기는 해상도가 높지 않아서 고분자량의 물질을 정확히 동정하는 데에 한계가 있다. 그러나, 최근에는 크로마토그래피와 질량분석 기술의 발전으로 저해상도 질량분석기에서도 단백질을 분석할 수 있게 되었다. 대표적인 물질로는 thyroglobulin이 있는데 면역측정 시약 간 차이가 매우 커서 이를 해결할 수 있는 방법으로 일부 검사실에서 질량분석법을 이용해서 측정하고 있다. 최근에는 국내에서 간암 표지자인 알파태아단백질(AFP)과 PIVKA-II를 측정할 수 있는 방법[30, 31]이 신의료기술로 등재된 바 있다[32].

3. 질량분석 검사에 필요한 요소

1) 질량분석기

질량분석기는 물질의 질량(정확히는 질량 대 전하비)을 측정하여 물질을 동정 및 정량할 수 있는 장비이다. 면역측정법, 분자진단법의 원리가 다양하듯이 질량분석기의 원리도 다양하다. 그러나, 질량분석기의 원리에는 상당히 깊은 물리학적 이론이 포함되어 있고 복잡하기 때문에 굳이 모든 원리를 다 파악할 필요는 없고 기본 개념과 장단점 정도만 파악해도 검사실에서 사용하기에 부족하지 않다. 일반적으로 검사실에서 사용하는 질량분석기는 삼중극자(triple quadrupole, QQQ, Q³) 질량분석기이다. 삼중극자 질량분석기는 다른 질량분석기에 비해서 측정범위가 넓고, 정량한계가 낮아서 검사실에서 정량 검사 목적으로 사용하기에 가장 적합하다고 할 수 있다.

삼중극자 질량분석기 공급 업체로는 AB Sciex (Framingham, MA, USA), Waters (Milford, MA, USA), Agilent (Santa Clara, CA, USA), Thermo (Waltham, MA, USA), Perkin-Elmer (Waltham, MA, USA), Shimadzu (Kyoto, Japan), Burkert (Billerica, MA, USA) 등이 있다. 각 업체에서는 몇 년 주기로 성능이 향상된 새로운 모델의 삼중극자 질량분석기를 소개하는데 대개 정량한계가 이전 모델보다 낮아지고 가격이 비싸지는 경향이 있다. 그러나, 최신 모델이 반드시 시행하고자 하는 검사에 최적의 장비는 아닐 수 있으므로 여러 요인을 고려해서 선택해야 한다. 질량분석기 선택 시 고려할 주요 사항으로는 이온화 방식, 크로마토그래피의 허용 압력 및 속도 등의 스펙, 검출한계, 측정범위, 유지보수, 소프트웨어의 편리성, 가

격 등이 있으며 이를 구매할 의향이 있는 경우에는 가급적 사용 경험이 있는 전문가의 의견을 듣거나, 직접 실험을 통해 확인하는 것이 바람직하다.

2) 공간 및 시설

검사실의 공간은 검사에 용이하도록 해당기관의 검사량 또는 검체수 그리고 검사자의 활동성 등을 고려하여 갖추어야 하며 장비와 사무실의 공간을 제외하고 검사자 1인당 최소 15~20 m² 이상의 면적을 갖추는 것이 바람직하다[33]. 질량분석기를 사용하기 위해서는 일반 검사실과는 약간 다른 공간과 시설이 필요하다. 질량분석기는 내부를 진공으로 유지하기 위하여 진공펌프를 24시간 사용해야 한다. 진공펌프는 내부압력을 견딜 수 있는 용기를 사용하고 용기 파열에 대비하여 방호막을 설치해야 한다. 그리고, 펌프의 동력전달 부위(벨트, 축 연결부위 등)에도 방호덮개를 설치해야 한다[33]. 24시간 사용에 따른 소음이 상당히 발생하여 펌프를 기기와 분리된 공간으로 설치하는 것이 검사실 소음을 줄이는데 도움이 된다. 또한, 이온화 및 fragmentation에 필요한 가스를 공급하는 가스 전용 용기 또는 중앙에서 공급하는 전용 가스가 필요하다. 가스 전용 용기를 사용하는 경우 가스용기는 안전한 물체(벽이나 무거운 실험용 책상 등)에 가죽끈이나 체인으로 안전하게 고정시키며, 사용하지 않을 때에는 항상 뚜껑을 씌어 놓도록 해야 하며, 누출 확인 등 정기적 검사가 필요하다[33, 34]. 중앙에서 전용 가스를 공급하는 경우 공급시설 및 라인이 필요하다.

질량분석기는 일반검사실에 설치하는 것 보다는 별도의 출입문을 갖춘 공간에 설치하는 것이 좋다. 이것은 앞에서 언급한 바와 같이 소음을 감소시키고 가스 공급을 위한 공간이 필요하기 때문이다. 또한, 대부분의 경우에 유기용매를 사용하기 때문에 이를 적절히 배출할 수 있어야 한다. 질량분석기는 온도에 민감하므로 실내 온도를 적절히 유지해야 한다. 실내 온도가 높아지지 않도록 별도의 에어컨을 설치하기도 한다.

질량분석법을 사용하기 위해서는 질량분석기 이외에도 몇 가지 시설이 추가로 필요하다. 유기용매를 이동상으로 사용하거나 또는 전처리 단계에서 필요한 경우가 많으므로 이를 다룰 수 있는 후드가 필요하다. 또한, 유기용매를 보관할 수 있는 전용 캐비닛을 갖추는 것이 좋다. 질량분석에 사용하는 이동상은 사용 전에 가스를 제거하는 것이 좋는데 이를 위해 degasser가 필요하다. 많은 경우에 전처리 후 전처리에 사용한 용매를 제거하기 위해 evaporator를 사용한다.

3) 소모품

질량분석에 필요한 소모품은 어떤 물질을 어떤 방식으로 분석하는가에 따라 달라질 수 있다. 질량분석을 위해서는 사전에 분석하고자 하는 물질을 적절히 분리함으로써 검사의 성능을 향상시

킬 수 있다. 이를 위해서 크로마토그래피를 흔히 사용하므로 고정상으로 사용할 적절한 칼럼이 필요하다. 액체크로마토그래피에서는 역상 칼럼을 이용하여 대부분의 물질을 분리할 수 있으나, 물질의 특성에 따라 순상, hydrophilic interaction chromatography, 이온교환 등의 칼럼을 이용하기도 한다. 동일한 원리의 칼럼이라고 하더라도 허용 압력, 충전재의 성상 및 분자구조, 충전재의 크기, 내경, 길이 등이 다르므로 면밀히 스펙을 비교해야 한다. 초기에 이러한 지식이 부족하다면 가장 흔히 사용하는 칼럼이나 논문에서 사용한 것과 동일한 칼럼을 선택하는 것이 좋다.

Microplate는 대량의 검체를 분석하기 위해 필요한데 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)에서 사용하는 것과 거의 같다. Microplate는 용량, 형태에 따라 약간 차이가 있다. 일반적으로는 300 µL에 U형의 플레이트를 가장 많이 사용한다. Microplate를 덮기 위한 소모품도 필요한데 이는 microplate 상에서 검체가 증발하는 것을 막기 위함이다. 흔히 알루미늄 호일을 사용하는데 이보다는 전용 필름을 사용하는 것이 바람직하다. 대량의 검체가 아닌 단일 검체를 분석하기 위한 vial도 필요하다. Vial은 대개 1 mL의 용량에 유리 또는 폴리프로필렌 재제를 사용한다. 이동상을 담은 시약 병도 필요한데 500 mL 또는 1 L용을 흔히 사용한다. 이동상을 위한 시약 병은 자외선을 차단할 수 있으며 이온의 유리를 최소화한 재질의 갈색 용기가 바람직하다. 질량분석법에서는 전처리 단계에서 원하는 물질을 분리하는 과정이 필요한데 이를 위해서 SPE 또는 supported liquid extraction (SLE) 등의 방법을 흔히 사용한다. SPE나 SLE를 사용하는 경우에는 별도의 장치와 소모품이 필요하다. 상기 소모품은 질량분석기를 공급하는 대리점 또는 전문대리점에서 공급하므로 초기에 일괄적으로 구매하거나 검사 목적에 맞는 소모품을 파악하여 별도로 구매할 수 있다.

4) 질량분석 검사를 위한 인력

질량분석법은 거의 모든 과정을 직접 설정하고 검증해야 하며, 전처리와 크로마토그래피 및 질량분석의 원리를 이해하고 다양한 경험이 있어야 제대로 된 검사가 가능하므로 별도의 인력을 배치하는 것이 바람직하다. 질량분석기를 사용한 경험이 있는 석사 이상의 학위를 가지고 있는 인력이 효율적일 수 있으나 이러한 인력을 검사실에 배치하는 것이 현실적으로 어려운 경우가 대부분이므로 검사실에서 전담 인력을 양성 및 배치하는 것이 좀 더 쉬운 접근법이다. 질량분석법은 검사 셋업 과정에 상당한 시간과 노력이 필요하므로 질량분석법에 전담하는 인력을 배치하는 것이 좋을 것이다. 처음부터 어렵고 복잡한 검사보다는 전처리가 단순하고 쉽게 셋업이 가능한 검사부터 시작하도록 하는 것이 바람직하다. 임상검사를 위한 질량분석법과 관련된 정규 교육 과정은 국내에는 없으나 장비 제조사에서 온라인 또는 오프라인 교육을 제

Table 2. Reimbursement code related to mass spectrometry

| Class number | Test | Code | Class | Details |
|--------------|----------------|-------|--|---|
| 누306 | 헤모글로빈A1c | D3065 | 마. 정밀분광-질량분석 | |
| 누350 | 스테로이드 화합물 | D3504 | 다. 정밀분광-질량분석(정량) | (01) 11-Deoxycorticosterone, (02) 11-Deoxycortisol, (03) 17-KS, (04) 18(OH)-Deoxycorticosterone, (05) 21-Deoxycortisol, (06) Corticosterone, (07) Deoxycorticosterone |
| 누351 | 카테콜아민 및 주요대사물질 | D3514 | 라. 정밀분광-질량분석(정량) | (01) 5-HIAA, (02) Dopamine, (03) Homovanillic Acid, (04) Metanephrine, (05) Norepinephrine, (06) Normetanephrine, (07) VMA, (08) Epinephrine |
| 누444 | 세로토닌 | D4442 | 나. 정밀분광-질량분석(정량) | |
| 누490 | 비타민 | D4904 | 다. 정밀분광-질량분석 | (01) 1,25-(OH) ₂ -Vitamin D, total, (02) A, (03) B1, (04) B2, (05) B6, (06) C, (07) D2, (08) D3, (09) E, (10) K, (11) 니코틴산 Nicotinic Acid, (12) 카르니틴 Carnitine |
| 누514 | 아미노산 | D5144 | 라(1). 정밀분광-질량분석(정량)-4종목 이하(1종목당) | (01) Alloisoleucine, (02) Homocitrulline, (03) Homocystine, (04) Tryptophan |
| | | D5145 | 라(2)주. 정밀분광-질량분석(정량)-5종목이상 | |
| 누515 | 유기산 | D5153 | 다(1). 정밀분광-질량분석-질량(정량)[종목당] | (01) 메틸말론산 Methylmalonic Acid, (02) 옥살산 Oxalic Acid |
| | | D5154 | 다(2). 정밀분광-질량분석-질량(정량)[다중(10종 이상시 산정)] | |
| 누516 | 포르피린계 화합물 | D5163 | 나. 정밀분광-질량분석(정량) | |
| 누517 | 효소활성도검사 | D5172 | 나. 정밀분광-질량분석 | (01) 갈락토스-1-인산우리딜전달효소 Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase, (02) 갈락토키나아제 Galactokinase, (03) 아릴설파타제 A Arylsulfatase A, (04) 아릴설파타제 B Arylsulfatase B, (05) 알파 갈락토시다제 α-Galactosidase, (06) 예시드알파글루코시다제 Acid-α-Glucosidase, (07) 우리딘이인 산갈락토스-4-에피머라아제 Uridine Diphosphate (UDP) Galactose-4-Epimerase |
| 누532 | 약물 및 독물 | D5345 | 다(3). 정밀분광-질량분석-질량(정성) | (01) 8-Methoxypsoralen, (02) Acetaminophen |
| | | D5346 | 다(3)주1. 정밀분광-질량분석-질량(정성)-고형조직 | (03) Acetazolamide, (04) Amiodarone, (05) Aprindine, (06) Aspirin, (07) Barbiturate, (08) Benzodiazepine, (09) Butalbital, (10) Caffeine, (11) Carbamazepine, Free, (12) Chlorodiazepoxide, (13) Chlorpromazine, (14) Clonazepam, (15) Diazepam, (16) Dicumarol, (17) Disopyramide, (18) Doxepin, (19) Ethchlorvynol, (20) Ethylene Glycol, (21) Flecainide, (22) Fluoxetine, (23) Glutethimide, (24) Haloperidol, (25) Ibuprofen, (26) Imipramine, (27) Indomethacin, (28) Isopropanol, (29) Lidocaine, (30) Meprobamate, (31) Methamphetamine, (32) Methanol, (33) Methaqualone, (34) Methsuximide, (35) Methyprylon, (36) N-Acetylprocainamide, (37) Nitrazepam, (38) Nordiazepam, (39) Paraquat, (40) Phencyclidine, (41) Phenolphthalein, (42) Phenothiazine, (43) Phenytoloin, Free, (44) Procainamide, (45) Propafenone, (46) Propanolol, (47) Propoxyphene, (48) Salicylate, (49) Sulfadiazine, (50) Sulfamethoxazole, (51) Sulfapyridine, (52) Sulfisoxazole, (53) Tacrolimus (FK506), (54) Thioridazine, (55) Tocanide, (56) Trazodone, (57) Trimethadione, (58) Valproic Acid, Free, (59) Verapamil, (60) Volatile, (61) Zonisamide, (62) δ-Aminolevulinic Acid |
| | | D5349 | 다(4). 정밀분광-질량분석-질량(정량) | (01) 8-Methoxypsoralen, (02) Acetaminophen, (03) Acetazolamide, (04) Amiodarone, (05) Amitriptyline and Amitriptyline metabolite, (06) Aprindine, (07) Aripiprazole, (08) Aspirin, (09) Barbiturate, (10) Benzodiazepine, (11) Busulfan, (12) Butalbital, (13) Caffeine, (14) Carbamazepine, (15) Carbamazepine, Free, (16) Chlorodiazepoxide, (17) Chlorpromazine, (18) Citalopram and Citalopram metabolite, (19) Clomipramine and Clomipramine metabolite, (20) Clonazepam, (21) Clozapine and Clozapine metabolite, (22) Cycloserine, (23) Cyclosporin, (24) Desipramine and Desipramine metabolite, (25) Diazepam, (26) Dicumarol, (27) Disopyramide, (28) Doxepin, (29) Ethambutol, (30) Ethchlorvynol, (31) Ethylene Glycol, (32) Everolimus (certican), (33) Flecainide, (34) Fluoxetine, (35) Glutethimide, (36) Haloperidol, (37) Ibuprofen, (38) Imipramine, (39) Indomethacin, (40) Isopropanol, (41) Itraconazole, (42) Kanamycin, (43) Lamotrigine, (44) Levetricetam, (45) Lidocaine, (46) Linezolid, (47) Meprobamate, (48) Methamphetamine, (49) Methanol, (50) Methaqualone, (51) Methsuximide, (52) Methyprylon, (53) Mirtazapine and Mirtazapine metabolite, (54) Moxifloxacin, (55) Mycophenolic Acid, (56) N-Acetylprocainamide, (57) Nitrazepam, (58) Nordiazepam, (59) Nortriptyline and Nortriptyline metabolite, (60) Olanzapine and Olanzapine metabolite, (61) Oxcarbazepine, (62) Paraquat, (63) Paroxetine and Paroxetine metabolite, (64) Phencyclidine, (65) Phenolphthalein, (66) Phenothiazine, (67) Phenytoloin, Free, (69) Primidone, (70) Procainamide, (71) Propafenone, (72) Propanolol, (73) Propoxyphene, (74) Quetiapine and Quetiapine metabolite, (75) Risperidone, (76) Salicylate, (77) Sertraline and Sertraline metabolite, (78) Sirolimus (Rapamycin), (79) Streptomycin, (80) Sulfadiazine, (81) Sulfamethoxazole, (82) Sulfapyridine, (83) Sulfisoxazole, (84) Tacrolimus (FK506), (85) Tamoxifen, (86) Teicoplanin, (87) Thioridazine, (88) Tobramycin, (89) Tocanide, (90) topiramate, (91) Trazodone, (92) Trimethadione, (93) Valproic Acid, Free, (94) Venlafaxine and Venlafaxine metabolite, (95) Verapamil, (96) Volatile, (97) Voriconazole, (98) Warfarin, (99) Zonisamide, (A1) δ-Aminolevulinic Acid |
| | | D5350 | 다(4)주. 정밀분광-질량분석-질량(정량)고형조직 | |

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

| Class number | Test | Code | Class | Details |
|--------------|-----------|-------|-------------------------------|--|
| 누540 | 유기용제 | D5423 | 다(2). 정밀분광-질량분석-분획 (정량) | (01) 2,5-hexanedione and 2,5-hexanedione metabolite, (02) 2-ethoxyethyl acetate and 2-ethoxyethyl acetate metabolite, (03) Acetone, (04) Hippuric acid, (05) Isopropyl alcohol(IPA) and IPA metabolite, (06) Mandelic Acid, (07) Methyl Ethyl Ketone, (08) Methylhippuric Acid, (09) MIBK, (10) Muconic acid and Muconic acid metabolite, (11) N-Methylformamide, (12) O-cresol and O-cresol metabolite, (13) PCE (perchloroethylene, tetrachloroethyl) and PCE metabolite, (14) Phenol and Phenol metabolite, (15) Phenylglyoxylic acid and Phenylglyoxylic acid metabolite, (16) Trichloroethylene(TCE) and TCE metabolite, (17) Trichloride, Total and Trichloride, Total metabolite, (18) Trichloroacetic acid and Trichloroacetic acid metabolite, (19) Trichloroethane and Trichloroethane metabolite, (20) TTCA |
| | | D5424 | 다(2)주. 정밀분광-질량분석-분획 (정량)-고형조직 | |
| 누550 | 중금속-미량 원소 | D5511 | 나(1). 정밀분광-질량분석-질량 (정량) | (01) Ag (silver), (02) Al (aluminium), (03) As, (04) Cd, (05) Co (cobalt), (06) Cr (chromium), (07) Cu, (08) Fe (iron), (09) Fluoride, (10) Hg, (11) I (iodine), (12) Li, (13) Mn, (14) Ni (nickel), (15) Pb, (16) Pt (platinum), (17) Se, (18) Zn, (19) 요충불화물 |
| | | D5512 | 나(1)주. 정밀분광-질량분석-질량 (정량)-고형조직 | |

공하는 경우가 있으며, 질량분석기와 관련된 국내외 학회에서 열리는 교육과정에 참석하는 것도 가능하다. 그리고 질량분석기를 도입하여 다양한 검사를 시행하고 있는 검사실의 도움을 받는 것도 고려해볼 만한 교육 기회이다.

4. 질량분석 검사 관련 보험/법규 현황

1) 식약처 의료기기 및 시약 허가

질량분석기는 식약처 의료기기 품목 및 품목별 등급에서 A22000 혈액 검사용 기기 중 A22220.01 의료용크로마토그래피장치로 분류되어 있으며 1등급에 해당한다. 질량분석기에는 대부분 크로마토그래피가 연결되어 있으므로 기존의 의료용크로마토그래피장치로 분류되어 있으나 “질량분석” 용어를 사용한 분류는 아직 존재하지 않는다. 질량분석에 사용하는 시약 중 상용화된 칼리브레이터나 정도관리물질은 D09000 기타 검사 시약 중 D09010.02로 분류되어 있으며 1-4등급에 해당한다. 시약을 수기로 조제하여 사용하는 경우에 대한 규정은 아직 없으나 검사실자체개발검사 (laboratory-developed test) 규제에 관한 규정이나 문제가 발생할 수 있으므로 이에 대비할 필요가 있다.

특히 마약류에 대한 확진검사를 시행하기 위하여 마약류를 보정물질이나 정도관리물질로 사용하는 경우 마약류 관리법에 따라야 한다. 마약류는 마약, 향정신성의약품 및 대마를 의미하며, 마약류 취급자에 해당하는 자에서 검사자에 대한 정의는 명확하지는 않지만 해당되는 마약류를 보관 및 검사를 할 경우 시건장치가 되어 있는 장소에 보관 및 입출입장부 등이 필요하다[25].

2) 급여 코드

2018년 1월 현재 건강보험심사평가원에 등재되어 질량분석법으로 시행 가능한 검사는 보험심사평가원의 분류 체계에 따라 물질의 유형, 방법, 물질명의 순서로 분류되어 있다(Table 2). 물질의 유형은 헤모글로빈A1c, 카테콜아민 및 주요대사물질, 세로토닌, 비

타민, 아미노산, 유기산, 포르피린계 화합물, 효소활성도검사, 약물 및 독물, 유기용제, 중금속-미량원소 등이 있으며, 방법은 정밀분광-질량분석 또는 정밀분광-질량분석(질량)으로 표시되어 있는 검사가 가능하며 정밀분광-질량분석(분획)은 크로마토그래피법을 의미하므로 주의를 요한다. 물질명은 물질의 유형에 따라서 한가지에서 99가지가 될 정도로 다양하다.

5. 질량분석 검사의 향후 발전 방향

질량분석기에 관련된 연구 논문은 2000년대 초반부터 지속적으로 증가하고 있다[36]. 그리고, 임상검사실과 질량분석법에 관련된 연구에서도 향후 더욱더 질량분석기의 활용의 폭이 넓어질 것이라고 예상하고 있으며[1], 국내에 질량분석기로 검사를 시행하고 있는 대부분의 전문의도 질량분석 분야가 전세계적으로 더 확장될 것이라 예상하고 있다[11].

질량분석법이 계속적으로 발전하리라 예상하는 이유는 오믹스 분야처럼 단백질, 지질, 대사물질 등 유사한 물질을 동시에 측정 가능한 검사가 질량분석법에서는 가능하기 때문에 계속적으로 연구 및 개발이 되고 있기 때문이다. 현재 임상검사실에서 사용하는 검사는 거의 없지만 많은 연구가 발표되고 있는 단백질 등의 고분자량 물질을 측정할 수 있는 고해상도의 질량분석기가 점점 확산될 것으로 예상된다. 이를 위해서는 고가의 고해상도 질량분석기가 식약처로부터 의료기기 허가를 받아야 하며, 신의료기술을 받기 위한 노력도 필요하다. 최근 개발되고 있는 대부분의 고해상도 질량분석기는 기존의 삼중극자 질량분석기의 장점인 정량 기능을 강화하고 있는 추세이므로 임상검사실에서 사용할 수 있는 시기가 곧 올 것이다.

그리고, 질량분석법은 정확하게 측정할 수 있는 방법 중 하나로 검사의 정확도와 표준화에 관한 문제를 가장 쉽게 해결할 수 있는 방법이 될 수 있다. 이를 위해서는 검사를 위해서 수작업으로 시약을 제조하는 것 보다는 소급성을 확보한 상용화된 보정물질과 정

도관리물질, 시약을 사용하는 것이 바람직한 방향이다. 면역억제제, 비타민 D 검사, 신생아선별검사 등[29]과 같이 질량분석법으로 흔히 시행하는 검사는 상용화된 키트가 이미 출시되어 있으므로 이를 활용할 수 있다. 그러나 대부분의 검사는 새로운 약물 등의 농도를 측정하기 위한 경우가 많으므로 검사실에서 직접 개발 및 평가를 진행해야 한다. 검사실에서 직접 개발 및 평가를 하는 방법에 대해서는 다음 총설에서 자세히 다루어질 예정이다.

마지막으로 질량분석 검사의 자동화는 지속적으로 발달하고 조만간 임상검사실에 도입될 가능성이 높다. 현재 일부 검사실에서 사용하고 있는 liquid handler의 연결, 전처리 키트의 연결, 칼럼 기술의 발달 등에 의해 질량분석 검사의 자동화가 가속화되고 있으며 일부 업체에서는 자동화된 질량분석기를 출시한 바 있다.

질량분석 검사는 정확도와 다중분석의 장점 때문에 향후에 그 적용 영역이 확대될 것으로 예상되며 최근 발전하고 있는 자동화 기술에 의해 임상검사실에 조만간 확산될 것으로 기대한다.

요 약

임상검사실에서 질량분석기를 이용한 검사법은 빠르게 발전하고 있으며 진료에 활용할 수 있는 검사항목도 증가하고 있다. 하지만 질량분석법은 아직까지는 생화학, 면역, 분자진단 등의 다른 측정 방법에 비해서 널리 확산되지는 않았다. 질량분석법을 이용한 검사를 하기 위해서는 다른 검사와 동일하게 장비, 시약, 시설, 인력 등의 기본요소가 필요하다. 본 논문에서는 질량분석법에 관심이 있으나 도입을 하고 있지 못하거나 도입을 계획하고 있는 임상검사실에서 액체크로마토그래피-질량분석법 도입시 고려해야 할 사항을 소개하고자 한다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

본 연구는 대한임상화학회 임상질량분석연구위원회의 지원에 의하여 이루어진 것입니다.

REFERENCES

1. Jannetto PJ and Fitzgerald RL. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory. *Clin Chem* 2016;62:92-8.
2. Moon SY, Lim MK, Hong S, Jeon Y, Han M, Song SH, et al. Quantifica-

- tion of human plasma-busulfan concentration by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ann Lab Med* 2014;34:7-14.
3. Song SH, Jun SH, Park KU, Yoon Y, Lee JH, Kim JQ, et al. Simultaneous determination of first-line anti-tuberculosis drugs and their major metabolic ratios by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:1331-8.
4. Han M, Jun SH, Lee JH, Park KU, Song J, Song SH. Method for simultaneous analysis of nine second-line anti-tuberculosis drugs using UPLC-MS/MS. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2066-73.
5. Taylor PJ. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2004;26:215-9.
6. Clarke NJ, Zhang Y, Reitz RE. A novel mass spectrometry-based assay for the accurate measurement of thyroglobulin from patient samples containing antithyroglobulin autoantibodies. *J Investig Med* 2012;60:1157-63.
7. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Abraham D, Hoofnagle AN, Meikle AW. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem* 2013;59:982-90.
8. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:321-4.
9. Rashed MS, Bucknall MP, Little D, Awad A, Jacob M, Alamoudi M, et al. Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clin Chem* 1997;43:1129-41.
10. Murphy RC and Gaskell SJ. New applications of mass spectrometry in lipid analysis. *J Biol Chem* 2011;286:25427-33.
11. Chae H, Cho SE, Park HD, Chun S, Lee YW, Yun YM, et al. Use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry for clinical testing in Korean laboratories: a questionnaire survey. *Ann Lab Med* 2019;39:447-53.
12. Moscato D, Nonnato A, Adamo R, Vancheri M, Caropreso A. Therapeutic monitoring of tacrolimus: aberrant results by an immunoassay with automated pretreatment. *Clin Chim Acta* 2010;411:77-80.
13. 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.
14. Kuhn J and Knabbe C. Fully validated method for rapid and simulta-

- neous measurement of six antiepileptic drugs in serum and plasma using ultra-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Talanta* 2013;110:71-80.
15. Juenke JM, Brown PI, Johnson-Davis KL, McMillin GA. Simultaneous quantification of levetiracetam and gabapentin in plasma by ultra-pressure liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry detection. *Ther Drug Monit* 2011;33:209-13.
 16. Sotgiu G, Alffenaar JW, Centis R, D'Ambrosio L, Spanevello A, Piana A, et al. Therapeutic drug monitoring: how to improve drug dosage and patient safety in tuberculosis treatment. *Int J Infect Dis* 2015;32:101-4.
 17. Lee K, Jun SH, Han M, Song SH, Park JS, Lee JH, et al. Multiplex assay of second-line anti-tuberculosis drugs in dried blood spots using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ann Lab Med* 2016;36:489-93.
 18. Lee K, Jun SH, Choi MS, Song SH, Park JS, Lee JH, et al. Application of the isoniazid assay in dried blood spots using the ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2017;50:882-5.
 19. Gómez-López A, Cendejas-Bueno E, Cuesta I, García Rodríguez J, Rodríguez-Tudela JL, Gutiérrez-Altés A, et al. Voriconazole serum levels measured by high-performance liquid chromatography: a monocentric study in treated patients. *Med Mycol* 2012;50:439-45.
 20. Basu SS, Petrides A, Mason DS, Jarolim P. A rapid UPLC-MS/MS assay for the simultaneous measurement of fluconazole, voriconazole, posaconazole, itraconazole, and hydroxyitraconazole concentrations in serum. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:836-44.
 21. Jeon Y, Han M, Han EY, Lee K, Song J, Song SH. Performance evaluation of enzyme immunoassay for voriconazole therapeutic drug monitoring with automated clinical chemistry analyzers. *Pract Lab Med* 2017;8:86-94.
 22. Gobin P, Lemaître F, Marchand S, Couet W, Olivier JC. Assay of colistin and colistin methanesulfonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1941-8.
 23. Bihan K, Lu Q, Enjalbert M, Apparuit M, Langeron O, Rouby JJ, et al. Determination of colistin and colistimethate levels in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2016;38:796-803.
 24. Supreme Prosecutors' Office. Outline of narcotics. Narcotic crime white paper 2018. Seoul: Supreme Prosecutors' Office, 2018:18-53.
 25. Act on the management of narcotic drugs. Amended by Act no. 15939, Mar. 12, 2019. <http://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=205683#0000> (Last accessed on Nov. 2019).
 26. Spacil Z, Tatipaka H, Barcenas M, Scott CR, Turecek F, Gelb MH. High-throughput assay of 9 lysosomal enzymes for newborn screening. *Clin Chem* 2013;59:502-11.
 27. Ministry of Health and Welfare. Lysosomal storage disease screening test [high quality spectrometry/mass analysis]. Notice of assessment results on the safety and efficacy of new health technology. Amended by Notice no. 2019-243. Sejong: Ministry of Health and Welfare, Nov 2019.
 28. Kim B, Lee MN, Park HD, Kim JW, Chang YS, Park WS, et al. Dried blood spot testing for seven steroids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with reference interval determination in the Korean population. *Ann Lab Med* 2015;35:578-85.
 29. Becker S, Thiery J, Ceglarek U. Evaluation of a novel commercial assay for the determination of cyclosporine A, tacrolimus, sirolimus, and everolimus by liquid chromatography-tandem mass spectrometric assay. *Ther Drug Monit* 2013;35:129-32.
 30. Kim H, Sohn A, Yeo I, Yu SJ, Yoon JH, Kim Y. Clinical assay for AFP-L3 by using multiple reaction monitoring-mass spectrometry for diagnosing hepatocellular carcinoma. *Clin Chem* 2018;64:1230-8.
 31. Sohn A, Kim H, Yu SJ, Yoon JH, Kim Y. A quantitative analytical method for PIVKA-II using multiple reaction monitoring-mass spectrometry for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anal Bioanal Chem* 2017;409:2829-38.
 32. Ministry of Health and Welfare. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) quantitative test [high quality spectrometry/mass analysis]. Notice of assessment results on the safety and efficacy of new health technology. Amended by Notice no. 2019-232. Sejong: Ministry of Health and Welfare, 2019.
 33. The National Institute of Environmental Research. Operation management and safety of the environmental laboratory. Published no. 11-1480523-002398-01. Incheon: The National Institute of Environmental Research, 2015.
 34. Korea Occupational Safety and Health Agency. Technical guidance for laboratory safety and health. KOSHA GUIDE G-82-2018. Ulsan: Korea Occupational Safety and Health Agency, 2018.
 35. Dooley KC. Tandem mass spectrometry in the clinical chemistry laboratory. *Clin Biochem* 2003;36:471-81.
 36. Zhang YV and Rockwood A. Impact of automation on mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2015;450:298-303.