

타 폐질환과 비교를 통한 활동성 결핵에서 혈중 CXCL10과 CXCL11 증가의 의의

부산대학교 의학전문대학원 ¹진단검사의학교실, ²내과학교실, ³병리학교실, ⁴부산대학교 의학연구소

박미영¹, 김신영¹, 황상현^{1,4}, 김지은², 이민기², 이창훈³, 이은엽¹

Preliminary Study for Elevated Serum CXCL10 and CXCL11 in Active Pulmonary Tuberculosis Compared with the Other Pulmonary Diseases

Mi Young Park, M.D.¹, Shine Young Kim, M.D.¹, Sang-Hyun Hwang, M.D.^{1,4}, Ji-Eun Kim, M.D.², Min Ki Lee, M.D.², Chang-Hun Lee, M.D.³, Eun-Yup Lee, M.D.¹

Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Internal Medicine and ³Pathology, ⁴Medical Research Institute, School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Background: CXCL10 and CXCL11, which are family of CXCR3 ligands, are expressed by lymphocytes and even by bronchial epithelial cells if the cellular immunity is activated. This study evaluated the potential utility of CXCL10 and CXCL11 in the serum for active pulmonary tuberculosis in comparison with lung cancer, which activates the cellular immunity, and benign lung diseases.

Methods: Patients who newly visited Pusan National University Hospital from January 2007 to December 2007 and were suspected of having lung cancer or tuberculosis were enrolled prospectively. The patients were classified pathologically and clinically into three groups, 47 with lung cancer, 18 with active pulmonary tuberculosis and 38 control patients with benign pulmonary disease. ELISA was used to determine the levels of CXCL10 and CXCL11 were determined in the serum.

Results: The level of CXCL10 and CXCL11 were significantly higher in the active pulmonary tuberculosis group than in the lung cancer and benign lung disease groups ($p < 0.001$, Kruskal-Wallis). The level of CXCL11 was significantly higher in the lung cancer group than in the benign pulmonary disease group, but there was no significant difference in level of CXCL10 between the three groups ($p < 0.001$, $p = 0.655$, respectively, Mann-Whitney U). The level of CXCL10 in patients with stage III+IV lung cancer was significantly higher than those with stage I+II, but there was no significant difference in the level of CXCL11 between the groups ($p < 0.001$, $p = 0.07$, respectively, Mann-Whitney U). There was no significant difference in the level of CXCL10 and CXCL11 between those with the presence and absence of lung cancer metastasis. There was a significant correlation between the level of CXCL10 and CXCL11 ($r = 0.223$, $p < 0.001$).

Conclusion: CXCL10 and CXCL11 may be a potential useful markers for active pulmonary tuberculosis if used alongside other diagnostic methods.

Key Words: Active pulmonary tuberculosis, Lung neoplasms, CXCL10, CXCL11

본 연구는 2008년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

Address for correspondence: Sang-Hyun Hwang, M.D., Ph.D.
Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Hospital, School of Medicine, Pusan National University, 305, Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Phone: 82-51-240-7418, Fax: 82-51-247-6560
E-mail: mindcatch@hanmail.net

Received: Jan. 19, 2009

Accepted: Mar. 9, 2009

서론

케모카인(chemokine)은 염증부위로 백혈구들을 불러 모으는 화학주성(chemoattractive) 사이토카인(cytokine) 들을 분류하여 일컫는 용어이다. 케모카인은 화학주성 뿐만 아니라 혈관생성과 암세포의 성장 중에 세포의 이동에도 관여하며, 여러 암에 있어서 전이와 관련이 있다는 연

구가 있다^{1,2}. 케모카인은 아미노산 배열 속에서 잘 보존된 형태의 시스테인(cysteine)기에 의해 3차원적 형태가 결정되는데, 이러한 시스테인의 형태에 의해 CXC, CC, CX3C 그리고 C군으로 나뉜다^{2,4}. 이들 케모카인들은 하나 이상의 케모카인 수용체라고 불리는 guanine nucleotide-binding protein (G-protein)에 결합하여 생물학적 반응을 일으키게 된다⁵. 이 중 CXC 케모카인 수용체 3 (CXC chemokine receptor 3, CXCR3)에 결합하여 반응하는 CXC 케모카인 리간드 10 (CXC chemokine ligand 10, CXCL10)는 림프구와 자연살생세포(NK cell)를 소집하고, 혈관생성능도 보인다^{6,7}. CXCL10 외에도 CXCR3에 결합하는 다른 리간드로는 Interferon T cell α -chemoattractant (I-TAC/CXCL11)가 있는데, 이는 혈액의 백혈구 뿐만 아니라 폐를 포함한 비장, 간, 소장, 태반, 전립선 등 다양한 장기의 상피세포에서도 면역반응에 의해 생성되는 것으로 알려져 있다⁸. 이들 CXCR3 리간드들은 Th1 반응을 일으키는 결핵 등의 감염 시 interferon- γ 에 의해 발현이 유도되어, T 림프구와 자연살생세포의 소집 및 활성도를 증가시킨다^{9,10}. 또한, 이들 CXCR3 리간드들은 폐 감염 시 활성화된 기관지 상피 세포에서도 발현되는 것으로 보고되고 있다¹¹. 이로 인해 여러 연구들이 결핵감염에 있어서 조기 진단의 표지자로서 CXCL10의 유용 가능성을 보여주고 있으나^{10,12-14}, CXCL10에 비해 늦게 발견된 CXCL11에 대해서는 그 평가가 이루어지지 않았다. 이에 저자들은 세포 면역을 활성화 시킬 수 있는 폐암과 결핵감염에서의

CXCL11의 표현을 CXCL10과 함께 정량적으로 비교하여 활동성 결핵감염의 진단 표지자로서의 가능성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2007년 12월까지 부산대학교병원 호흡기 내과를 방문한 신규환자 중 폐암이 의심되는 환자 93명과 폐결핵이 의심되는 환자 66명의 혈액을 동의 하에 진항적으로 수집하여 혈청을 분리한 후 -70°C 에 보관하였다. 보관된 혈청 중에서, 조직학적으로 폐암으로 확진된 환자 47명을 폐암군으로 정하였고, 결핵균 배양, 객담 항산균 염색 또는 PCR 중 한 가지 이상 양성이면서 영상 의학적 소견 및 임상적으로 활동성 폐결핵으로 확진되어 치료가 이루어진 결핵환자 18명을 활동성 폐결핵군으로 정하였다. 폐암 또는 활동성 폐결핵으로 진단되지 않은 호흡기 질환자들 중 폐암군 및 활동성 폐결핵군과 혈청의 보관시기 및 나이, 성별이 유사한 38명의 환자들을 선택하여 양성폐질환군으로 정하였다. 폐암군 47명 중에는 소세포암이 2명, 선암이 20명, 편평세포암이 23명, 선암과 편평세포암의 혼합형이 1명, 조직학적으로 분류되지 않은 폐암이 1명 포함되었다. 양성폐질환군 38명 중에는 간질성 폐질환 1명, 급만성 기관지염 11명, 세균성 폐렴 9명, anthracofibrosis 4명, 천식 1명, 비활동성 결핵 8명 및 원

Table 1. Characteristics of patient group and control groups

	Lung cancer group	Active pulmonary Tbc group	Benign pulmonary disease group
Sex (Mean age \pm SD)			
Male	65,0 \pm 7,3 (n=33)	41,7 \pm 12,3 (n=11)	54,8 \pm 12,1 (n=27)
Female	55,7 \pm 11,6 (n=13)	34,5 \pm 14,8 (n=6)	51,5 \pm 14,1 (n=11)
Stage of cancer (n)	I+II (17) III+IV (29)		
Metastasis of cancer (n)	Yes (12) No (35)		
Pathological or clinical diagnosis (n)	SCLC (2) ADC (20) SCC (2) Adenosquamous cell carcinoma (1) Unclassified (1)		Interstitial lung disease (1) Bronchitis (11) Bacterial pneumonia (9) Anthracofibrosis (4) Asthma (1) Inactive Tbc (8) Unclassified (4)

Tbc: tuberculosis; SCLC: small cell lung cancer; ADC: adenocarcinoma; SCC: squamous cell carcinoma.

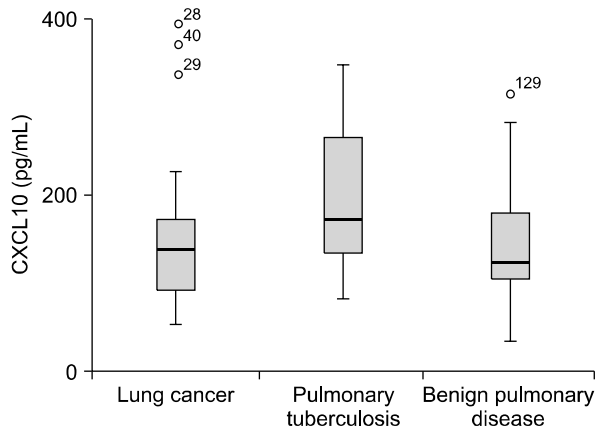


Figure 1. The serum concentration of CXCL10 (pg/mL) in lung cancer patients, active pulmonary tuberculosis patients and benign pulmonary disease controls.

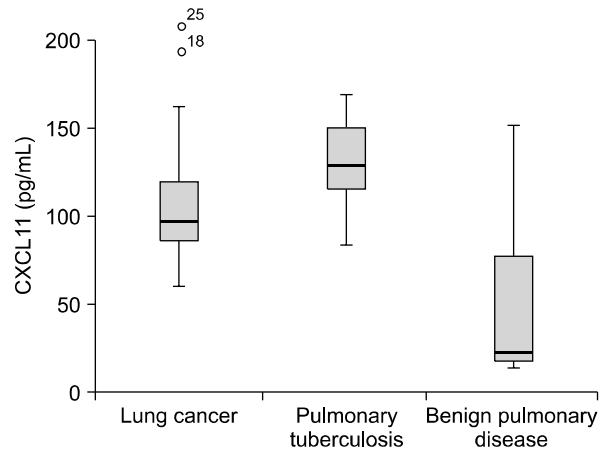


Figure 2. The serum concentration of CXCL11 (pg/mL) in lung cancer patients, active pulmonary tuberculosis patients and benign pulmonary disease controls.

인이 명확하지 않은 소량의 객혈 및 급성 기침 환자 4명이 포함되었다(Table 1).

2. 방법

대상자로부터 채혈한 후 최소 20분 후에 2,000 rpm에서 15분간 원심분리를 하여 혈청을 분리하였다. 분리된 혈청은 즉시 -70°C 에 보관되었으며, 검사 직전에 녹여서 사용하였다. CXCL10과 CXCL11은 상품화된 ELISA 키트인 Quantikine Human CXCL10/IP-10 Immunoassay (R&D system, Minneapolis, USA)와 Quantikine Human I-TAC/CXCL11 Immunoassay (R&D system) 키트를 이용하여 측정하였다. 검사는 환자의 임상증상을 알지 못하는 숙련된 검사자에 의해 제작사의 지시에 따라 시행되었다. 각 검사는 두 번씩 반복 측정하여 두 결과값의 평균을 측정치로 정하였다. 두 군간의 비교는 Mann-Whitney U 검정을 이용하였으며, 세 군간의 비교는 Kruskal-Wallis 검정을 이용하였다. CXCL10과 CXCL11 사이의 상관성 분석은 Kendall의 타우-b값으로 비교하였고 p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

CXCL10의 혈청 농도는 활동성 폐결핵군에서 폐암군과 양성폐질환군에 비해 통계적으로 유의하게 상승하였다($p < 0.001$, Kruskal-Wallis, Figure 1). 이 중 활동성 폐결핵군과 폐암군, 그리고 활동성 폐결핵군과 양성폐질환군간에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(각각 $p=0.035$,

$p=0.048$, Mann-Whitney U). 그러나 폐암군과 양성폐질환군 사이에서는 통계적 유의성을 보이지 않았다($p=0.655$, Mann-Whitney U). CXCL11의 혈청 농도 역시, 세 군간 비교에서 활동성 폐결핵군이 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 혈청 농도가 높았으며($p < 0.001$, Kruskal-Wallis), 활동성 폐결핵군, 폐암군, 양성폐질환군 순이었다(Figure 2). 또한, 폐암군과 양성폐질환군간에 유의한 차이를 보이지 않았던 CXCL10과는 달리 활동성 폐결핵군과 폐암군, 활동성 폐결핵군과 양성폐질환군, 폐암군과 양성폐질환군 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.004$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, Mann-Whitney U). 폐암군 내에서 폐암병기 I, II와 폐암병기 III, IV를 비교하였을 때, CXCL10의 혈청 농도는 두 군간 유의한 차이를 보였지만, CXCL11은 유의한 차이를 보이지 않았다($p < 0.001$, $p=0.07$, Mann-Whitney U). 또한, 전이 유무에 따라서는 CXCL10과 CXCL11 모두에서 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.149$, $p=0.97$, Mann-Whitney U, Table 2). CXCL10과 CXCL11 간에는 통계적으로 유의한 상관성이 있었다($r=0.223$, $p < 0.001$).

고 찰

결핵균에 대항하는 인체의 면역체계는 복잡한 단계로 이루어진다. 폐로 흡입된 결핵균은 폐포에 상주하고 있는 대식세포인 폐포대식세포에 의해 탐식되고¹⁵, 이 과정을 통해 활성화된 폐포대식세포는 interleukin-12와 interleukin-23을 분비하고, 이는 Th1 림프구를 활성화시켜 결

Table 2. The serum concentration of CXCL10 and CXCL11 in patient group and control groups (pg/mL, Mean±SD)

	CXCL10		CXCL11	
Active pulmonary TBc	200.64±92.37	p<0.001	130.14±25.72	p<0.001
Lung cancer	145.18±76.15	p<0.001	112.28±47.15	p<0.001
Stage I+II	97.60±36.01 [†]		102.71±52.69*	
Stage III+IV	173.08±79.90 [†]		118.10±43.41*	
Presence of metastasis	151.77±46.34 [†]		105.87±29.58 [‡]	
Absence of metastasis	141.63±85.69 [†]		111.96±50.63 [‡]	
Benign disease control	146.40±65.63	p<0.001	29.38±22.73	p<0.001

TBc: tuberculosis.

*no statistical significance, [†]presence of statistical significance between two groups (p<0.001, Mann-Whitney U), [‡]no statistical significance between two groups (p=0.149, p=0.97, Mann-Whitney U).

핵군 항원에 특이적인 T 림프구가 생성되는 Th1 면역반응을 유발한다⁹. 이 과정 중에 T 림프구는 interferon- γ 를 분비하게 되는데 이 interferon- γ 는 CXCL10과 CXCL11의 강력한 유도인자이다⁸. 특히 호흡기계 상피세포는 interferon- γ 에 자극을 받게 되면 CXCL10과 CXCL11을 분비하는 주요 인자로 작용하게 된다¹¹. 암에 대한 인체의 면역반응 과정에도 T 림프구를 포함한 여러 면역세포에 의해 CXCR3 리간드를 포함한 많은 케모카인이 발생하게 된다¹⁶. 이상과 같은 사실들은 CXCL10과 CXCL11이 폐암과 활동성 폐결핵 환자에게서 증가할 것을 시사하고 있으며, 저자들의 실험은 이 가설을 뒷받침해 주고 있다.

본 연구 결과의 의의는 아직 활발한 연구가 이루어지지 않은 CXCL11의 결핵감염의 새로운 표지자로서의 가능성을 확인하였다는 점이다. CXCL10과 CXCL11이 모두 대조군에 비해 활동성 폐결핵군에서 유의하게 높게 관찰되어 활동성 폐결핵군의 진단에 유용할 것으로 판단된다. 특히, CXCL11은 CXCL10에 비해 각 집단간 보다 분명한 차이를 보여 CXCL11이 더 유용할 것이다. 결핵 유병률이 높은 한국에서, QuantiFERON-TB Gold In-Tube와 같은 interferon- γ 분비 검사는 여전히 낮은 양성 예측률로 활동성 결핵의 진단에 제한적일 뿐만 아니라¹⁷, 검사방법에 있어 검사시간이 비교적 길고, T 세포 활성화를 유지해야 하는 등 기술적인 어려움이 있다. 따라서, 민감도와 특이도가 뛰어나고, 기술적으로 용이한 검사법의 개발이 여전히 필요한 상황에서 본 결과는 이에 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

본 연구에서 활동성 폐결핵 진단에 있어 CXCL10의 경우 cut-off를 233 pg/mL로 정하였을 때 민감도는 41.2%, 특이도는 92.4%를 보였고 CXCL11의 경우 cut-off를 102

pg/mL로 정하였을 때 민감도는 87.5%, 특이도는 74.7%를 보였다. 이는 결핵이 의심되는 환자 144명을 대상으로 평가한 Kang 등¹⁷의 연구에서 QuantiFERON-TB Gold와 ELISPOT 검사의 민감도는 각각 89, 92%, 특이도는 49, 47%으로 이 결과와 비교해 볼 때 CXCL10과 CXCL11이 매우 우수한 특이도를 보이는 것으로 판단된다. 본 연구가 비교적 대상수가 적고, 대조군인 양성폐질환군에 포함된 질환이 다양하여 해석에 있어 주의가 필요하지만, 활동성 폐결핵 또는 폐암이 의심되는 환자를 대상으로 전향적으로 모은 집단 내에서 최종 진단으로 각 군을 나누어 평가하였기 때문에 의미가 있을 것으로 판단된다.

본 연구의 대상군이 모두 20세 이상의 한국인, 즉 다수가 Bacille Calmette-Guérin (BCG) 접종을 받은 경험이 있는 군이라는 점을 감안하면, 이전에 투여 받은 BCG 백신에 의해 유도되는 결핵균 특이 기억세포에 의한 면역의 활성화가 결핵균에 대한 Th1 면역반응을 보다 활성화시켜 CXCL10과 CXCL11의 뚜렷한 증가를 보이는 것으로 판단된다. 최근 결핵균으로부터 정제된 단백질에 대하여 피부반응 양성을 보인 사람들에게 기관지평을 통해 같은 단백질을 투여하였을 때 기관지세포세척액에서 더 높은 CXCL10의 농도 증가가 관찰되었으며, 이는 Th1-유사 기억세포에 의해서 결핵균에 대한 면역반응이 재활성 되는 것과 관련 있다는 연구가 이를 뒷받침한다^{18,19}. 따라서, 한국과 같이 BCG 접종을 기본적으로 시행하는 국가에서 CXCL10과 CXCL11이 유용할 가능성이 있으며, BCG 접종이 없는 군에서도 CXCL10과 CXCL11의 혈청 농도가 양성 폐질환에 비해 활동성 폐결핵환자에서 여전히 차이가 있는지에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

폐암군에서 전이여부와 CXCL10과 CXCL11의 혈청 농

도의 관계는 통계적 유의성을 보여주지 못하였다. 폐암을 소세포암과 선암으로 나누어 비교하여도 전이여부와 혈청 CXCR3 리간드 양간의 상관성은 보이지 않았다(data not shown). 하지만, 선암 세포가 CXCR3를 많이 발현할수록 림프절을 통한 전이의 증가를 보인다는 보고와 함께²⁰ 여러 종류의 암세포에서 CXCR3의 발현 혹은 CXCR3 리간드의 분비가 증가되고²¹⁻²⁶, 케모카인과 케모카인 수용체의 과발현은 면역반응, 종양 혈관생성 그리고 다른 인자와의 상호작용을 통해 종양의 진행이나 전이에 관여하는 것으로 알려져 있다²⁷. 또한, 본 연구에서 CXCL11의 혈청 농도가 폐암군에서 양성폐질환군보다 유의하게 높게 나타났고, CXCL10의 혈청 농도가 높은 병기(III, IV)에서 낮은 병기(I, II)보다 더 높은 값을 보였다. 이는 폐암의 진단과 진행에 있어서도 CXCL이 유용할 수 있음을 시사하는 것이다. 또한, CXCL11은 CXCL10과는 달리 폐암군과 양성폐질환군간에서도 유의한 차이를 보였는데, 추가 연구로 이에 대한 재확인 이 필요하다.

한편, 잠복 결핵감염에서 CXCL10의 농도가 활동성 결핵보다 높다는 보고가 최근 발표되었다²⁸. 본 실험에서는 비활동성 결핵환자가 양성폐질환군에 포함되어 있고, 양성폐질환군에 대하여 잠복감염을 배제하지 않았다. 투베르쿨린 반응검사나 interferon- γ 검사를 통해 잠복결핵감염 환자를 선별하여 대상군에서 제외한다면, CXCL의 특이도가 증가 할 수 있는지에 대한 추가 연구의 가치가 있어 보인다.

결론적으로, CXCL10과 CXCL11은 다른 폐질환보다 활동성 폐결핵에서 유의하게 증가되어 있는 것을 확인함으로써 활동성 폐결핵의 진단에 이용할 수 있을 것으로 판단된다. 하지만, 세포면역이 관여하는 여러 질환에서도 증가할 수 있기 때문에, 폐암이나 활동성 폐결핵을 진단하기 위해 사용되는 기존의 다른 진단법과 함께 이용하면 유용할 것이다. 이를 위해서 기존의 결핵 진단법과 함께 비교하여 CXCL10, 11의 활동성 결핵 진단의 유용성에 대한 평가가 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: CXCR3 리간드인 케모카인 CXCL10과 CXCL11은 세포면역 활성 시 interferon- γ 에 의해 발현이 유도되어, T 림프구와 자연살생세포의 소집 및 활성도를 증가시키고 폐 감염 시 활성화된 기관지 상피 세포에서도 발현된다. 이에 저자들은 세포면역을 활성화 시킬 수 있

는 폐암과 결핵감염에서의 CXCL11의 표현을 CXCL10과 함께 정량적으로 비교하여 활동성 결핵감염의 표지자로서 활용 가능성을 알아보고자 하였다.

방 법: 2007년 1월부터 12월까지 부산대학교병원 호흡기 내과를 방문한 신규환자 중 폐암과 결핵이 의심되는 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 환자는 조직학적 그리고 임상적으로 47명의 폐암군, 18명의 활동성 폐결핵군, 그리고 대조군으로 38명의 양성폐질환군으로 분류하였다. 혈청에서 CXCL10과 CXCL11의 농도는 효소면역측정법을 이용하여 측정하였다.

결 과: CXCL10과 CXCL11은 활동성 폐결핵군에서 폐암군과 양성폐질환군에 비해 유의하게 증가되었다($p < 0.001$, Kruskal-Wallis). CXCL11은 폐암군이 양성 폐질환군에 비해 유의하게 높았으나, CXCL10은 차이가 없었다(각각, $p < 0.001$, $p = 0.655$, Mann-Whitney U). 폐암군에서 CXCL10은 stage III+IV군에서 stage I+II군에 비해 높았지만, CXCL11은 병기에 따른 유의한 차이를 보이지 않았다($p < 0.001$, $p = 0.07$, Mann-Whitney U). 폐암의 전이 유무에서는 CXCL10과 CXCL11 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. CXCL10과 CXCL11간에는 서로 유의한 상관관계가 있었다($r = 0.223$, $p < 0.001$).

결 론: CXCL10과 CXCL11은 폐암을 포함한 타 폐질환에 비해 활동성 폐결핵에서 유의하게 증가되었다. 따라서, 활동성 폐결핵에 기존의 진단법과 함께 유용한 지표로서 사용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Strieter RM, Belperio JA, Burdick MD, Sharma S, Dubinett SM, Keane MP. CXC chemokines: angiogenesis, immunoangiostasis, and metastases in lung cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1028:351-60.
2. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000 12:121-7.
3. Murphy PM. International Union of Pharmacology. XXX. Update on chemokine receptor nomenclature. *Pharmacol Rev* 2002;54:227-9.
4. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hébert CA, Horuk R, Matsushima K, et al. International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:145-76.
5. Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol Today* 1999;20:254-7.
6. Luster AD. The role of chemokines in linking innate

- and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:129-35.
7. Yang J, Richmond A. The angiostatic activity of interferon-inducible protein-10/CXCL10 in human melanoma depends on binding to CXCR3 but not to glycosaminoglycan. *Mol Ther* 2004;9:846-55.
 8. Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, Ogborne KT, Loetscher M, Gladue RP, et al. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *J Exp Med* 1998;187:2009-21.
 9. Méndez-Samperio P. Expression and regulation of chemokines in mycobacterial infection. *J Infect* 2008;57:374-84.
 10. Lee JS, Lee JY, Choi HH, Son JW, Kim KH, Paik TH, et al. Elevated levels of interferon-inducible protein-10 (IP)-10/CXCL10, but not of interferon-gamma, in patients with pulmonary tuberculosis. *J Bacteriol Virol* 2007;37:137-46.
 11. Sauty A, Dziejman M, Taha RA, Iarossi AS, Neote K, Garcia-Zepeda EA, et al. The T cell-specific CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC are expressed by activated human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 1999;162:3549-58.
 12. Ruhwald M, Petersen J, Kofoed K, Nakaoka H, Cuevas LE, Lawson L, et al. Improving T-cell assays for the diagnosis of latent TB infection: potential of a diagnostic test based on IP-10. *PLoS ONE* 2008;3:e2858.
 13. Supriya P, Chandrasekaran P, Das SD. Diagnostic utility of interferon-gamma-induced protein of 10 kDa (IP-10) in tuberculous pleurisy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:186-92.
 14. Yang CS, Lee JS, Lee HM, Shim TS, Son JW, Jung SS, et al. Differential cytokine levels and immunoreactivities against *Mycobacterium tuberculosis* antigens between tuberculous and malignant effusions. *Respir Med* 2008;102:280-6.
 15. Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infect Immun* 1996;64:683-90.
 16. Boon T, Cerottini JC, Van den Eynde B, van der Bruggen P, Van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 1994;12:337-65.
 17. Kang YA, Lee HW, Hwang SS, Um SW, Han SK, Shim YS, et al. Usefulness of whole-blood interferon-gamma assay and interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007;132:959-65.
 18. Walrath J, Zukowski L, Krywiak A, Silver RF. Resident Th1-like effector memory cells in pulmonary recall responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:48-55.
 19. Silver RF, Zukowski L, Kotake S, Li Q, Pozuelo F, Krywiak A, et al. Recruitment of antigen-specific Th1-like responses to the human lung following bronchoscopic segmental challenge with purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:117-23.
 20. Maekawa S, Iwasaki A, Shirakusa T, Kawakami T, Yanagisawa J, Tanaka T, et al. Association between the expression of chemokine receptors CCR7 and CXCR3, and lymph node metastatic potential in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2008;19:1461-8.
 21. Goldberg-Bittman L, Sagi-Assif O, Meshel T, Nevo I, Levy-Nissenbaum O, Yron I, et al. Cellular characteristics of neuroblastoma cells: regulation by the ELR-CXC chemokine CXCL10 and expression of a CXCR3-like receptor. *Cytokine* 2005;29:105-17.
 22. Jones D, Benjamin RJ, Shahsafaei A, Dorfman DM. The chemokine receptor CXCR3 is expressed in a subset of B-cell lymphomas and is a marker of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000;95:627-32.
 23. Robledo MM, Bartolome RA, Longo N, Rodríguez-Frade JM, Mellado M, Longo I, et al. Expression of functional chemokine receptors CXCR3 and CXCR4 on human melanoma cells. *J Biol Chem* 2001;276:45098-105.
 24. Goldberg-Bittman L, Neumark E, Sagi-Assif O, Azenshtein E, Meshel T, Witz IP, et al. The expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand, CXCL10, in human breast adenocarcinoma cell lines. *Immunol Lett* 2004;92:171-8.
 25. Kawada K, Sonoshita M, Sakashita H, Takabayashi A, Yamaoka Y, Manabe T, et al. Pivotal role of CXCR3 in melanoma cell metastasis to lymph nodes. *Cancer Res* 2004;64:4010-7.
 26. Engl T, Relja B, Blumenberg C, Müller I, Ringel EM, Beecken WD, et al. Prostate tumor CXC-chemokine profile correlates with cell adhesion to endothelium and extracellular matrix. *Life Sci* 2006;78:1784-93.
 27. Singh S, Sadanandam A, Singh RK. Chemokines in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:453-67.
 28. Whittaker E, Gordon A, Kampmann B. Is IP-10 a better biomarker for active and latent tuberculosis in children than IFNgamma? *PLoS ONE* 2008;3:e3901.