

2004년도 경기도 보건소 결핵환자로 부터 분리된 결핵균 DNA 지문분석

¹대한결핵협회 결핵연구원, ²경기도청 보건위생과, ³아주대학교 의과대학

박영길¹, 강희훈¹, 임장근¹, 하종식¹, 조정옥², 최향순², 이계철², 최영화³, 신승수³, 전기홍³, 배길한¹

Analysis of DNA fingerprints of Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Patients Registered at Health Center in Gyeonggi Province in 2004

Young Kil Park, Hee Yeun Kang, Jang Geun Lim, Jong Sik Ha, Jung Ok Cho, Ka Chel Lee, Hang Soon Choi, Young Hwa Choi, Seung Soo Sheen, Gill Han Bai.

¹Korean Institute of Tuberculosis, Seoul, Korea, ²Hygiene Policy Department, Gyeonggi Provincial Government, Gyeonggi Province, Korea, ³Ajou University School of Medicine, Gyeonggi Province, Korea

Background : IS6110 DNA fingerprint is a very useful tool for investigating the transmission of tuberculosis. The aim of this study was to identify the epidemiological situations within a given area (one province).

Methods : The 681 *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients, who were registered at health centers in Gyeonggi Province from May to December in 2004, were subjected to IS6110 DNA fingerprinting. Patients belonging to clusters were interviewed by health-workers to determine their previous contacts or household TB history.

Results : The number of IS6110 copies of the 681 isolates showed diverse fingerprint patterns from 0 to 21 of which the most prevalent copy number was 10 from 120 isolates (17.6%). Thirty-three isolates (4.8%) belonged to the K strain, and 128 isolates (18.8%) belonged to the K family. There were 180 (26.4%) isolates belonged to fifty clusters, of which two clusters were within household transmission. Forty-three (23.9%) out of 180 patients resided in an area under the same health center control. The rate of clusters in those aged 60-70 was higher than in any other age group (95% CI of RR : 1.072 ~ 1.988).

Conclusion : This is the first report of an epidemiological survey based on a whole province using a DNA fingerprinting technique for *M. tuberculosis*. These results will be helpful in developing a program or policies to prevent the transmission of TB.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 290-296)

Key words : Mycobacterium tuberculosis, DNA fingerprinting, IS6110, Gyeonggi Province, Epidemiology, Cluster

서 론

결핵은 아직도 인류에게 가장 심각한 보건문제의 하나로 남아 있다. 세계보건기구는 세계적으로 매년 약 880만명(141명/10만명)의 신환자가 발생하고, 390만명이 도말 양성이며, 170만명이 결핵으로 사망하는 것으로 추정하고 있다¹. 우리나라는 2004년도 결핵환자신고현황 연보에 따르면 결핵신환자는 10만명당 65.4명으로 이는 일본의 2.6배, 미국의 12.8배만큼 높

다².

전염성 질환인 결핵문제를 조속히 퇴치하기 위한 방안의 하나로 결핵의 감염원을 찾아내며 그 감염 경로를 사전에 차단함이 필요하다.

1991년도 네덜란드의 van Soolingen 등은 결핵균 염색체내의 insertion sequence(IS) 6110 DNA의 개수와 위치가 다르다는 특성을 이용하여 결핵균을 구별하는 방법을 확립하였다³. 결핵균을 분류하기 위해서는 IS6110뿐만 아니라 IS1081 이나⁴, polymorphic GC-rich sequence(PGRS)를 사용할 수도 있다⁵. 1995년도 전국실태조사에서 우리나라 결핵 환자로부터 분리된 균으로 실험한 결과, 우리나라는 IS6110이 가장 활용성이 높은 것으로 나타났다⁶.

경기도는 우리나라 인구의 약 4분의 1인 900만 명의 인구가 밀집된 지역이다. 또 많은 생산 제조업체들

본 연구는 경기도청의 예산지원으로 이루어진 것임.
Address for correspondence : Gill Han Bai, Ph.D.
Korean Institute of Tuberculosis 14 Woemyundong,
Sochogu, Seoul
Phone : 02-576-4981 Fax : 02-573-1914
E-mail : gbai@hotmail.com
Received : Jan. 17. 2006
Accepted : Mar. 13. 2006

과 외국인 근로자들이 거주하고 있으며, 신도시 출현 등으로 인구 이동이 잦은 지역이다. 이러한 지역적 특성은 외국인으로부터 유래된 균주 등을 포함한 다양한 형태의 결핵균이 열악한 환경에서 근무하는 근로자나 집단생활을 하는 학생들을 통해 급속도로 확산될 우려가 높다. 따라서 경기도내 보건소에 등록되는 환자들로부터 분리되는 결핵균의 DNA 지문을 분석한다면, 결핵균의 전파에 관한 많은 정보를 얻을 수 있을 것이며 향후 이 지역 내의 결핵관리 대책 마련에도 큰 도움이 될 것으로 판단되어 본 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 조사대상

2004년 5월부터 2004년 12월까지 경기도내 모든 보건소에 등록되는 결핵 환자들로부터 분리된 결핵균 (*Mycobacterium tuberculosis*)을 대상으로 하였다.

2. DNA 분리

Lowenstein-Jensen 배지에 배양한 결핵균 2 loop (약 2 mg)를 채취하여 TE buffer (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 8.0) 400 μ l를 담은 1.5ml microtube에 넣고 80°C에서 20분간 가열 살균하였다. Lysozyme을 1mg/ml 되게 첨가하고 37°C에서 24 시간 동안 반응시킨 후, 10% SDS (sodium dodecyl sulfate) 70 μ l와 10mg/ml proteinase K 5 μ l를 첨가하고 65°C에서 10분간 반응시켰다. 여기에 5M NaCl 100 μ l와 N-acetyl-N, N, N-trimethyl ammonium bromide 80 μ l를 첨가한 후 65°C에서 10분간 반응시켰다. 이 후 Chloroform-isoamyl alcohol (24:1) 동량을 첨가하여 10초간 잘 섞어준 후, 15000rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상등액을 채취, 새로운 tube에 넣고 isopropanol을 450 μ l 첨가 후 15000rpm에서 15분간 원심분리 후 상등액은 버렸다. DNA 침전물을 70% ethanol로 세척, 건조한 후 0.1 X TE buffer 20 μ l에 녹여 사용하였다.

3. 결핵균 DNA 지문검사

결핵균 DNA 지문조사는 IS6110을 이용하여 van Embden 방법을 따라 다음과 같이 실시하였다⁷. 염색체 DNA는 제한효소 Pvu II 로 절단한 후 15시간 동안 전기영동을 실시하였다. Agarose gel 상에 있는 DNA 조각은 N+ Hybond membrane (Amersham)에 진공펌프를 이용하여 전이하였다. IS6110 probe를 만들기 위해서, INS-1 (5'-CGT GAG GGC ATC GAG GTG GC-3')와 INS-2 (5'-GCG TAG GCG TCG GTG ACA AA-3')를 이용하여 PCR을 실시하였고, PCR 산물에 chemiluminescence를 labeling하고 N+ 나일론 막에 있는 염색체 DNA와 42°C에서 교잡반응을 실시하였다. 그리고 NBT/BCIP 반응액으로 처리하고 X-ray 필름에 감광시켜 IS6110 band를 확인하였다.

4. Cluster 분석 및 역학조사

Cluster의 분석은 GelCompar II Software (Applied Maths, Belgium)를 이용하였다. Dice coefficient 방법으로 유사도를 비교하였고, 분석결과 cluster로 나타난 환자들 간의 관계를 알아보기 위하여 해당 환자들의 관할 보건소를 통해 설문지 조사를 실시하였다.

5. 통계분석

성별 및 연령대별 cluster 비율 분석은 SAS(8.1) 소프트웨어를 사용하였다. 단 변량과 다 변량 분석에서 균주에 대한 cluster 비율은 일반화 선형모형(GLM, link=log, dist=binomial)을 이용하여 기준 범주에 대한 상대적 비율(Relative Rate)을 구하였다.

결 과

1. DNA 지문검사 실시

DNA지문검사에 이용된 균주는 초회 치료 대상인

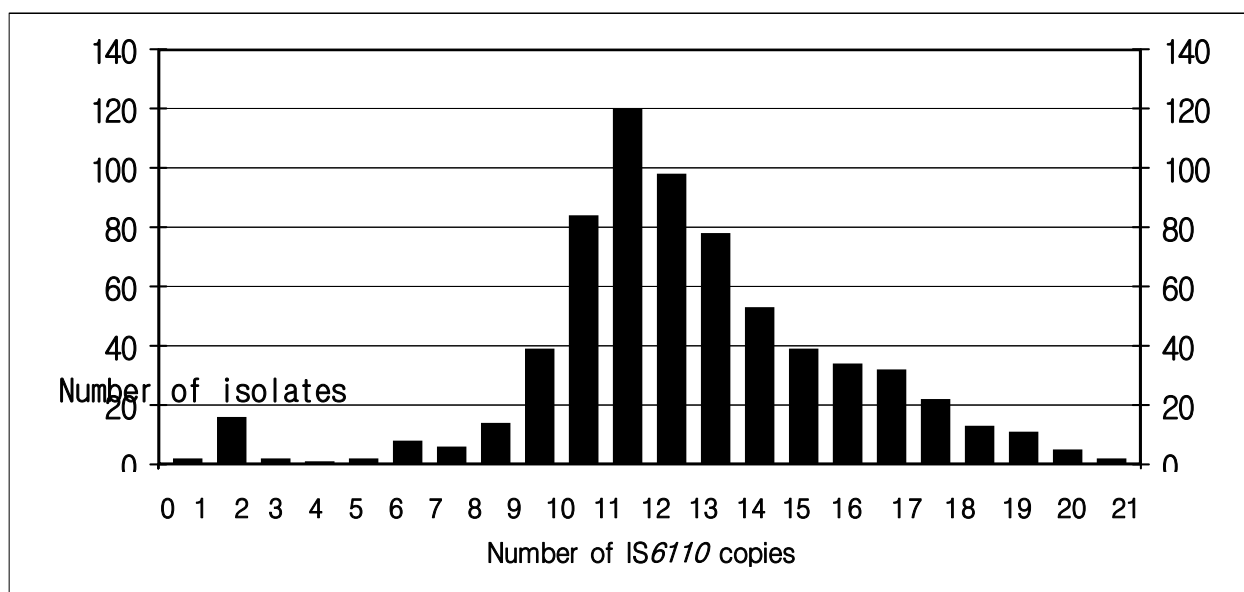


Figure 1. Number of *M. tuberculosis* isolates by IS6110 copies

도말양성자에서 분리된 294균주, 도말음성자 중 배양 양성으로 분리된 188균주, 그리고 재치료 대상 환자에서 분리된 233균주 등, 총 715균주이었고, 그 중 4균주는 균 동정검사 결과 비결핵마이코박테리아였고, 균종은 *Mycobacterium avium*이 1주, *M. intracellulare*가 2주, *M. kansasii*가 1주이었다. 그리고 30균주는 같은 환자가 중복 의뢰된 것으로 추후 확인 되어, 이들을 제외한 DNA 지문검사된 결핵균주 수는 총 681균주 이었다.

681균주 중에서 IS6110의 copy 수로 구분해 보면, IS6110이 없는 균주에서부터 IS6110 수가 21개인 균주까지 다양하였다. 대부분의 균주는 8개 이상의 IS6110의 copy 수를 가지고 있었으며, copy 수 10개인 경우가 120균주(17.6%)로 가장 많이 분포하였다 (Fig 1).

2. K 균주 및 K family 조사

K 균주는 결핵균 염색체내에 10개의 IS6110 DNA를 가진 균주로서 우리나라에서 가장 널리 퍼져 있는 균이다.

본 연구에서 분리된 경기도내 결핵환자 중 K 균주는 33균주(4.8%)였다. K균주는 경기도내 40개 보건

소 중 23개 보건소(57.5%)에 등록된 결핵환자로부터 분리되었다.

K family는 염색체 내 IS6110 수가 8개-12개 이고, K 균주와 위치가 동일한 IS6110 band가 5개 이상이면서, 비교 분석 프로그램(Gel compar II)에서 K 균주와 일치정도가 70%이상인 균주로 정의하며, 이 정의에 따르면 K family의 수는 128균주(18.8%)였다.

3. Cluster 분석 결과

대상 집단 내에서 cluster의 분포가 높다는 것은 결핵균의 전파가 최근에 활발히 이루어지고 있음을 나타내는 지표로 간주 된다. 본 조사의 결과를 보면, 결핵균 DNA 지문 검사를 실시한 총 681건 중에서 K균주 및 IS6110이 없었던 환자를 포함하여 50종으로 분류 되었고 이에 소속되는 환자 총 수는 180명(26.4%)이었다.

Cluster에 포함된 환자를 대상으로 한 설문지는 cluster 내 환자 간의 관련성을 밝히는데 중점을 두었다. 대상 환자 중 일부는 전출, 주거부정, 연락두절, 또는 노숙자인 이유 등으로, cluster에 소속된 180명 중에서 23명(12.8%)은 조사가 불가능하였다. 따라서 조사 가능하였던 환자는 157명이었으며, 이 중에서

Table 1. Cluster distribution by age and sex

Age	Sex								
	Male			Female			Total		
	cluster	non cluster	rate of cluster	cluster	non cluster	rate of cluster	cluster	non cluster	rate of cluster
10 ~ 19	8	21	27.59	4	16	20.00	12	37	24.49
20 ~ 29	24	61	28.24	15	39	27.78	39	100	28.06
30 ~ 39	30	82	26.79	5	41	10.87	35	123	22.15
40 ~ 49	30	88	25.42	4	16	20.00	34	104	24.64
50 ~ 59	22	51	30.14	2	14	12.50	24	65	26.97
60 ~ 69	13	28	31.71	5	6	45.45	18	34	34.62
70 ~ 79	8	10	44.44	6	12	33.33	14	22	38.89
80 ~ 89	1	7	12.50	3	7	30.00	4	14	22.22
90 ~	0	1	0.00	0	1	0.00	0	2	0.00
Total	136	349	28.04	44	152	22.45	180	501	26.43

Table 2 Statistical analysis of cluster rates by sex and age group

		Cluster		Non-cluster	Total	Univariate		Multivariate	
						Relative rate	95% CI of RR	Relative rate	95% CI of RR
Sex	Female	No	44	152	196	1	-	1	-
		%	22.45	77.55	100				
	Male	No	136	349	485	1.249	0.928~1.681	1.252	0.982~1.682
		%	28.04	71.96	100				
Age group	10 ~ 59 & 80~	No	148	445	593	1	-	1	-
		%	24.96	75.04	100				
	60 ~ 79	No	32	56	88	1.457	1.069~1.986	1.460	1.072~1.988
		%	36.36	63.64	100				

과거 결핵력이 있던 환자는 51명(32.5%)이었고, 가족 중에서 결핵력이 있던 환자가 27명(17.2%)이었으며, 나머지 79명(50.3%)은 본인 및 가족 중에도 결핵이 없었던 사람들이었다.

Cluster 중 가족 내 감염은 2건으로 그 중 1건은 형제간인 신환자였고, 다른 1건은 자매간으로서 각기 재치료 대상 및 신환자였다.

Cluster에 포함된 180명 중에서 한 보건소에 2명 이상인 경우는 YP보건소에 2명, SN시 J 보건소에 4명, YJ시 보건소에 2명, EJ시 보건소에 6명, OS시 보건소에 4명, GY시 DY 보건소에 5명, AS시 DW 보건소에 2명, KM시 보건소에 2명, PC시 보건소에 2명, SW시 JA 보건소에 2명, GR시 보건소 2명, DD시 보건소 2명, AY시 DA 보건소 2명, NY시 보건소 2명,

SN시 SJ 보건소 2명, EY시 보건소 2명 등 모두 43명(23.9%)이었다.

4. 전체 환자와 Cluster의 성별 연령대별 비교

본 조사에 포함된 전체환자 681명의 연령대별로 분포는 10대 49명(7.2%), 20대 139명(20.4%), 30대 158명(23.2%), 40대 138명(20.3%), 50대 89명(13.1%), 60대 52명(7.6%), 70대 36명(5.3%), 80대 18명(2.6%), 90대 2명(0.3%)으로 30대 층이 가장 많았다 (Table 1).

연령별 cluster의 분포율로 보면 70대(38.9%), 60대(34.6%), 20대(28.1%), 50대(27.0%), 40대(24.6%), 10대(24.5%), 80대(22.2%), 30대(22.2%) 순이었다. 이를 성별로 구분해 보면 남자는 70대(44.4%), 60대(31.

7%), 50대(30.1%), 20대(28.2%), 10대(27.6%), 30대(26.8%), 40대(25.4%), 80대(12.5%) 순으로, 여자는 60대(45.5%), 70대(33.3%), 80대(30.0%), 20대(27.8%), 그리고 10대와 40대 (각 20.0%), 50대(12.5%), 30대(10.9%)순이었다 (Table 1).

성별, 연령별 cluster 분포율을 일반화 선형모형 (Generalized Linear Model : GLM)을 이용하여 (cluster를 보이는 환자 수에 대한 이항분포를 가정함) 특정 그룹과 타 그룹간의 분포율비가 5%에서 유의한지를 확인(SAS 8.1 사용) 하였다. 다변량 또는 단변량 분석 결과 간에는 거의 차이가 없는 것으로 나타났다. 다변량의 결과에서 일정한 연령대에서 남자의 cluster 분포율이 여자의 cluster 분포율보다 1.252배가 높았으나 5% 수준에서는 유의하지는 않았다(95% CI of RR : 0.982~1.682). 그러나 연령대에 대해 성별을 보정한 상태에서 60대와 70대의 cluster 분포율은 그 외 연령대에 비해서 1.460배 높았으며 통계적으로 유의하였다 (95% CI of RR : 1.072 ~ 1.988, Table 2).

고 찰

임상에서 분리되는 결핵균의 구별은 환자의 전염 경로를 파악하는데 결정적인 증거가 된다. 결핵균의 분류 기술은 전통적으로 성장속도, 군락 형태, 생화학적 분석, phage typing, 특정 항생제 감수성 여부 등 표현적 특징에 의존해 왔다⁸. 그럼에도 군주 간 분류는 용이하지도 않았고 표준화된 방법이 제시되지도 못하였다. 그러나 1980년대 후반의 분자생물학의 발전은 분자생물학적 기법을 결핵의 역학적 연구에 도입할 수 있게 하였다. 이러한 분자 역학적인 방법은 환자 전파경로를 파악하는데 사용되어 왔다.

네덜란드에서는 모든 결핵환자에서 분리된 결핵균의 DNA 지문정보를 등록하고, 새로운 결핵환자가 생기면 저장된 데이터와 비교하여 전염경로를 파악하였다⁹. 미국에서도 집단발병의 위험이 있는 경우를 대비하여 꾸준히 결핵균 DNA 지문을 실시하고 있다. DNA 지문법을 통하여 최근의 감염발병에 따른 크기를 측정하기도 하였다¹⁰. 1990년부터 1993년까지 미국 뉴욕에서 43개월 동안 3,800여명의 결핵환자가 발생

하였다. 이 중에서 357명은 1차항결핵약제로 치료가 어려운 다제내성환자였으며, 253명의 결핵균은 동일한 DNA 지문양상을 보였는데 이를 W 군주라고 하였다¹¹. 또한 1990년부터 1999년까지 10년간 뉴욕에서 분리된 결핵균을 DNA 지문분석을 통하여 미국태생인 경우와 이민자인 경우의 특징 등도 비교 하였다¹².

일본은 섬이 많으므로 섬 간 또는 지역 간 결핵균의 전파경로를 DNA 지문 분석법으로 추적하였다¹³. 또한 아시아 아프리카에서는 일부 연구실을 중심으로 결핵균 DNA 지문정보등록사업이 진행되고 있다. 이제는 결핵균 DNA 지문분석이 역학조사 및 국가결핵관리에 있어 필수적인 과정이며 불가결한 사업의 하나로 인식되고 있다.

본 조사에서 IS6110의 copy 수가 10개인 경우는 120건으로 17.6%로 가장 많았는데, 1995년도에 실시 하였던 전국실태조사에서도 10개의 copy를 가지고 군주가 138군주 중 32군주(23.2%)로 가장 많았다⁶.

또한 K 군주는 1995년도 실태조사에서는 138군주 중 4군주(2.9%)였는데⁶ 본 조사에서는 681군주 중 33군주(4.8%)로서 실태조사 시 보다 1.7배나 높게 나타났다. 본 조사에서는 180군주(26.4%)가 cluster에 속하였는데, 이는 1995년도 실태조사의 cluster 15군주(10.8%) 보다 2.4배 이상 높은 수치였으며⁶, 1999년도 학생검진에서 분리된 cluster 38군주(18.4%)보다도 1.4배 높게 나타났다¹⁴. 이것은 경기지역 내에서 결핵균 전파와 유행발병이 높다는 것을 시사한다. 이렇게 높게 나타난 이유로는 경기도 지역은 인구의 이동이 빈번하고, 주거 특성으로 주거지역내 인구밀집도가 높고, 산업적 특성으로 집단생활을 하는 인구가 타 시도에 비해 상대적으로 높기 때문으로 판단되나, 향후 다른 지역의 결핵균 DNA 지문조사의 자료가 나타나야 보다 정확한 원인을 알 수 있을 것으로 보인다.

연령군별로 cluster의 분포율을 비교해 볼 때 남녀 모두 60대 이후에서 그 분포가 높았고 그 다음이 20대 순으로 나타났는데, 특히 60대 이후 연령층의 cluster 분포율이 타 연령층에 비해 유의하게 높았다. 20대에서 cluster의 분포가 높은 것은 사회활동 등을 통해 감염원에 대한 집단 노출의 기회가 높아지면서

최근의 전파를 통한 발병이 현저하게 이루어지고 있음을 반영한다고 할 수 있다.

본 조사에서 60대-70대 결핵환자는 32명이었고 그 중에서 재발환자가 18명(56.3%)이었고 14명(43.7%)이 처음 발견된 환자였다. 나머지 연령군에 비해 재발환자(44/148, 29.7%)가 많았음에도 불구하고, cluster의 분포가 유의하게 높게 나온 것은 예상하지 못한 특이한 현상으로 간주된다. 설문조사에서는 지리적인 관계나 친인척 관계 등, 특이하게 전염성이 높게 나타났지만 사향은 없었다. 따라서 이렇게 나타난 이유를 밝히기 위해서는 향후 꾸준한 결핵균 DNA 지문 검사를 실시하여, 보다 많은 대상자에 대하여 결핵환자와의 접촉, 집단 생활여부에 관한 노년층에서 활동 사항을 포함한 구체적인 역학조사 등 연구가 지속되어야 할 것이다.

요 약

배 경:

결핵균 DNA 지문분석은 전염경로를 파악하는데 있어 매우 유용하다. 본 연구는 결핵균 DNA 지문 조사를 통하여 우리나라에서 처음으로 일개 지역(도 단위)에서 분리된 결핵균에 대하여 역학적 상황을 파악하고자 하였다.

방 법 :

2004년 5월부터 12월 까지 경기도내 보건소에 등록되는 모든 결핵환자의 검체로부터 분리된 681개 결핵균주에 대해서 DNA 지문 검사를 실시하였다. Cluster로 나타난 환자들에 대해서는 전파경로의 파악에 도움을 얻기 위하여 설문지를 통한 역학조사를 실시하였다.

결 과 :

681균주 중에서 IS6110의 copy 수는 0개에서 21개로 다양하였고, 그 중 10개가 120균주(17.6%)로 가장 많이 분포하였다. K 균주는 33 균주(4.8%)이었고, K family에 속한 균주는 128주(18.8%)였다. 또한 681균주 중에서 180명(26.4%)의 환자들이 포함된 50 종류의 cluster를 발견하였고, 50 종류의 cluster 중에서 같은 가족 내 감염이 2건이었고, 180명 중 근접지역

감염이 43명(23.9%)이었다. 연령대별 cluster 비율은 남녀 모두 60대 이후와 20대에서 높게 나타났다.

결 론 :

본 연구를 통하여 최초로 일개 지역(도 단위)을 중심으로 한 cluster의 분포율, 근접지역의 cluster 비율, 연령대별 cluster 비율 등을 알 수 있었다. 향후 지속적으로 더 확대된 대상으로 철저한 역학조사와 더불어 수행한다면, 결핵전염관리 대책을 세우는데 매우 유용한 기초 자료를 얻을 수 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization. Global tuberculosis control surveillance, planning, financing: WHO report. 2005.
2. Korea Center for Disease Control and Prevention & Korean Institute of Tuberculosis. Annual report on the Notified Tuberculosis Patients in Korea. 2005.
3. van Soolingen D, Hermans PW, de Haas PE, Soll DR, van Embden JD. Occurrence and stability of insertion sequences in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: evaluation of an insertion sequence dependent DNA polymorphism as a tool in the epidemiology of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1991;29:2578-86.
4. van Soolingen D, Hermans PW, de Haas PE, van Embden JD. Insertion element IS1081-associated restriction fragment length polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* complex species: a reliable tool for recognizing *Mycobacterium bovis* BCG. *J Clin Microbiol* 1992;30:1772-7.
5. van Soolingen D, de Haas PE, Haagsma J, Eger T, Hermans PW, Ritacco V, et al. Use of various genetic markers in differentiation of *Mycobacterium bovis* strains from animals and humans and for studying epidemiology of bovine tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2425-33.
6. Park YK, Bai GH, Kim SJ. Restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from countries in the western pacific region. *J Clin Microbiol* 2000;38:191-7.
7. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standard methodology. *J Clin Microbiol* 1993;31:406-9.

8. Herold CD, Fitzgerald RL, Herold DA. Current techniques in mycobacterial detection and speciation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:83-138.
 9. van Soolingen D, Borgdorff MW, de Haas PE, Sebdk MM, Veen J, Dessens M, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999;180:726-36.
 10. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994;330:1703-9.
 11. Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V, Stockbauer K, Pan X, Lutfey ML, et al. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA* 1996;275:452-7.
 12. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. *N Engl J Med* 2002;346:1453-8.
 13. Fujikane T, Fujiuchi S, Yamazaki Y, Matsumoto H, Takahashi M, Fujita Y, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the north Hokkaido district of Japan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:39-44.
 14. Kim SJ, Bai GH, Lee H, Kim HJ, Lew WJ, Park YK, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* among high school students in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:824-30.
-