

2007-2010年日本不同高危人群结核病特征和治疗转归

Kazuhiro Uchimura^a, Jintana Ngamvithayapong-Yanai^a, Lisa Kawatsu^a, Akihiro Ohkado^a, Takashi Yoshiyama^b, Akira Shimouchi^a, Kunihiko Ito^a和Nobukatsu Ishikawa^a

通讯作者: Kazuhiro Uchimura (e-mail: uchimura@jata.or.jp)。

引言: 我们对HIV感染者和糖尿病(DM)患者、接触者病例、无家可归者、外国人、医务工作者(HCW)和老年人等高危人群的结核病(TB)特征及治疗转归进行了研究。

方法: 通过描述性横断面研究,对2007–2010年间日本结核病(TB)监测系统登记的所有病例(96 689例)进行了分析。

结果: 研究期间,每年不同高危人群结核病构成比基本稳定,但外国人和老年人病例稍有增加且具有显著性。无家可归者和老年人结核病例患有糖尿病的比例最高(分别占16.6%和15.3%)。所有结核病例中HIV感染均较低(0.2%),其中最高的为外国人(1.3%)。有45%的结核病例HIV状态不明。耐多药(MDR)结核的比例在不同高危人群中相似(0.0–0.9%),但外国人较高,为3.4%。大多数高危人群中,男性死亡率高于女性;不管男性还是女性,各年龄组结核病例的死亡率均比一般人群高3.6–24倍。

讨论: 应对“HIV状态不明”比例高的原因进行调查并努力加以改进。应对外国人MDR-TB密切接触者的追踪作为优先性工作。无家可归者应同时筛查糖尿病和结核病。在老年人中提高健康和营养状况的项目可能有利于结核病的预防。对于医务工作者来说,进行结核病筛查和教育十分重要。

从全球范围看,大量证据显示,某些人群由于其生物学、社会或环境因素影响具有较高的结核病(tuberculosis, TB)风险^[1,2]。发现结核病的高危人群,对于指导结核病控制和采取公共卫生措施具有重要意义。日本为高收入国家,结核病负担处于中等水平。日本人口为1.28亿,2011年结核病监测系统共报告22 681例新发结核病例,报告发病率为18/10万^[3]。

日本于1987年就使用了电脑化的全国性结核病监测系统,并于1998年和2007年进行了修订。根据日本传染病防治法,结核病报告是强制性的^[4]。所有的公立和私立医院均须向当地公共卫生中心报告结核病例,由公共卫生中心的公共卫生护士负责将数据输入中央电脑监测系统(见表1)。数据每月更新一次。监测系统程序根据治疗方案和输入的涂片结果对治疗转归进行自动编码。保证数据质量的机制包括:监测软件系统对一些变量的自动校验、医院直接督导化疗会议的信息交流、卫生中心病例队列分析会议以及公共卫生护士的定期培训。

本文中,我们对结核病监测数据进行了分析,报告了各结核病高危人群的结核病特征及治疗

转归。根据日本和国际上的相关文献,确定的高危人群有HIV感染者、糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者、通过结核病例密切接触者追踪发现的病例(接触者病例)、无家可归者、外国人、医务工作者(health care workers, HCW)和老年人。

方法

使用描述性横断面研究,分析2007年1月1日至2010年12月31日,日本结核病监测系统新登记的所有结核病例(96 689例)。通过分析回归斜率和用Cochran-Armitage进行趋势分析,评估不同时间结核病例数和各高危人群的比例。使用STATA12(美国德克萨斯州Stata有限公司学院工作站)分析频数和集中趋势,并产生各高危人群的交叉分析表。对涂片阳性肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)病例进行了治疗转归分析。归类为“未对治疗转归进行评估者”没有纳入本文分析。使用来自国家生命统计的按年龄和按性别分层死亡率资料,就不同高危人群结核病例的死亡率进行了比较。结核病例死亡被定义为在结核病治疗期间发生的任何原因的死亡。

本研究无需进行伦理学审查,因为日本结核病监测数据未包含个人身份信息。

^a 日本防痨协会结核病研究所,日本东京。

^b 日本防痨协会Fukujuji医院,日本东京。

投稿日期:2012年11月20日;刊发日期:2013年3月31日

doi: 10.5365/wpsar.2012.3.4.016

结果

研究期间每年的结核病例数呈显著下降 ($P=0.001$), 从2007年的25 184例下降到2010年的23 155例 (见表2)。在七组高危人群中, 老年人在日本结核病例中所占比例最大(57.3%), 其次为有糖尿病的结核病例(13.1%)。构成比最低的高危人群为有HIV感染的病例(0.2%), 在接触者调查中发现的病例占2.8% (见表2)。研究期间, 每年不同高危人群的比例基本稳定, 但外国人 ($P<0.001$) 和老年人 ($P<0.001$) 比例显著增加 (见表2)。

男女性别比最高的高危人群为无家可归者及具有HIV和DM的病例, 男女性别比最低的则为医务工作者和外国人。医务工作者、外国人和HIV感染者的年龄中位数为28-40岁, 低于所有结核病例的年龄 (见表3)。超过一半的HIV感染者及无家可归病例发现于大城市。各高危人群组进行糖尿病检测的比例均较高(88%-93%), 而有糖尿病比例最高的则为无家可归者和老年人。几乎一半病例(45%)的HIV感染状况不明 (见表3), 对于生殖年龄段的结核病例也是这样 (数据未展示)。

外国人结核病例中HIV感染者的比例较所有结核病例高6.5倍。胸部X线检查显示肺部空洞最常见于无家可归者病例中, 其次见于糖尿病病例。在医务工作者中, 有肺结核(1035例)的护士/公共卫生护士涂片阳性病例的比例为26%, 而在20-59岁组的所有女性(875例)中, 该比例为37%。外国人组MDR-TB比其他高危人群高出4-9倍, 比所有结核病例高出5.7倍。

治疗转归

有33 699例涂阳肺结核病例有关于治疗转归的数据。与其他高危人群和所有结核病例相比, 男性和女性

表 1. 日本结核病监测系统包括的数据项

治疗前身份及状态信息	登记系统登记信息
地址	机构类型
公共卫生中心	糖尿病
病例身份证号	HIV感染
性别	X-线
年龄	涂片结果
登记日期	培养结果
国籍	药敏试验结果
职业	住院病例/门诊病例
无家可归者	住院天数
转入/转出	治疗方案
新的/重复治疗的/ 隐性结核病感染者	医疗保险
既往治疗方案	医疗费用补助类型
病例发现方式	使用队列分析方法的治 疗转归
症状	每个月的涂片结果
诊断日期	每个月的治疗状况
病例自身延迟	每个月DOTS类型
因医务人员延迟	中断治疗的长度
卡介苗 (BCG)	使用吡嗪酰胺的长度
治疗结束日期	连续使用异烟肼
结束治疗的原因	连续使用利福平
治疗时间长度	治疗超过12个月者
中断治疗日期	治疗转归
中断治疗原因	

医务工作者组的治疗成功率最高, 其次为接触者病例和外国人。接触者病例的未完成治疗比例最高, 其次为医务工作者。在大多数高危人群组, 女性病例较男性病例未完成治疗率更高, 但HIV感染者、无家可归者和外国人例外。各组“仍然在治疗”的比例均较高, 特别是有HIV感染和有糖尿病的患者, 男性和女性都是这样 (见表4)。

表2. 日本2007-2010年不同高危人群结核病例数及构成比例

高危人群	构成比 (%)*				
	2007	2008	2009	2010	合计
HIV阳性者	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2
糖尿病	13.1	13.1	13.0	13.1	13.1
接触者病例	2.9	3.0	2.7	2.9	2.8
无家可归者	1.3	1.4	1.7	1.4	1.4
外国人	3.4	3.9	3.9	4.2	3.8
医务工作者	2.5	2.4	2.6	2.4	2.5
老年人 (65岁及以上)	55.7	56.7	57.8	59.1	57.3
结核病例合计	25 184	24 571	23 779	23 155	96 689

表3. 日本2007–2010年不同高危人群结核病病例人口学和临床特征

特征	不同高危人群病例构成比								
	所有结核病例	HIV 阳性者	糖尿病	接触者病例	无家可归者	外国人	医务工作者	老年人	
结核病例总数	96 689	240	12 694	2 753	1 384	3 704	2 400	55 384	
性别 (%)	男	63.2	88.3	73.6	50.5	94.7	43.8	24.1	62.4
年龄 (%)	0–14岁	0.4	0.4	0.0	6.2	0.1	0.8	0.0	-
	15–64岁	42.4	92.1	33.1	73.3	70.2	94.6	93.1	-
	65岁及以上	57.3	7.5	66.9	20.5	29.8	4.6	6.9	-
	中位数(岁)	69	41	71	43	59	29	38	79
住址 (%)	大城市(人口>1百万)	30.9	55.0	32.8	31.3	67.3	36.4	25.6	26.5
国籍 (%)	日本籍	93.7	75.0	96.4	93.0	97.5	-	96.8	97.5
结核病类型 (%)	肺结核	78.6	61.7	80.0	94.4	91.3	79.3	83.8	75.6
	肺外结核	21.4	38.3	20.0	5.6	8.7	20.7	16.2	24.4
糖尿病 (%)	有	13.1	4.6	-	5.7	16.6	3.4	3.8	15.3
	无	78.6	83.8	-	87.1	71.7	85.0	90.1	76.3
	不详	8.3	11.7	-	7.2	11.6	11.6	6.1	8.4
HIV (%)	阳性	0.2	-	0.1	0.1	0.7	1.3	0.1	0.0
	阴性	54.7	-	54.4	55.7	53.0	53.5	58.0	54.4
	不详	45.0	-	44.2	44.2	46.3	37.1	41.8	45.6
胸部X-线 (%)	有空洞	26.7	16.3	36.9	14.8	48.9	26.9	16.3	23.6
2007–2010年肺结核病例		76 004	148	10 149	2 598	1 264	2 939	2 011	41 847
涂片阳性 (%)		50.9	52.7	62.3	16.4	64.1	41.2	29.6	56.5
2007–2010年培养阳性肺结核病例		46 575	92	6 820	921	745	1 513	963	27 197
培养阳性 (%)		61.3	62.2	67.2	58.9	58.9	51.5	47.9	65.0
耐多药结核 (%)		0.6	0.0	0.6	0.9	0.7	3.4	0.5	0.4

死亡率

对于所有结核病例和大多数高危人群，男性死亡率高于女性。不论男性还是女性，各年龄组所有结核病例的死亡率较一般人群高3.6–24倍。在大多数高危人群组，年龄小于45岁的结核病例死亡率较所有结核病例要高，但医务工作者和接触者病例除外。然而，各高危人群的老年病例死亡率与所有结核病例类似。值得注意的是，35–44岁的男性无家可归者结核病例死亡率较所有结核病例高5倍，较一般人群高119倍。0–74岁女性有HIV感染者没有死亡报告，低于所有结核病例，但本组病例数较少(见表5)。

讨论

据绝大多数国际文献报道，结核病的高危人群有较高的死亡率或较差的治疗转归，如HIV感染者^[5]、糖尿病患者^[6]、移民^[7]和无家可归者^[8]。虽然日本开展结核病监测已经有二十余年，但自2007年才有关于高危人群如HIV感染、糖尿病患者及无家可归者方面的资料。为了评估日本的这些人群是否也有较高的结核病风险，

我们使用常规监测数据进行了本项研究。这也是日本对不同结核病高危人群情况的第一个描述性报告。

日本高危人群的数量和情况与其他高收入、低结核病负担国家有很大的不同，这可能与一般人群中高危人群所占比例的差异有关。与英国和美国相比，日本老年人口比例明显较高(23%，英国和美国分别为16%和12%)，但有些高危人群的比例则较低。例如，日本糖尿病患病率为5.1%，与之相比，英国为5.6%，美国为9.4%；HIV流行率三国分别为<0.1%、0.2%和0.6%，移民的比例三国分别为<2%、9%和12.8%。由于高危人群规模不同，结核病的特点和治疗转归也有所不同。

日本绝大多数结核病例(60%)为老年人，而英国和美国的大部分(60–80%)病例则是移民或外国人。在日本，大部分老年人病例是在他们年轻时候感染的，而在年老时由于患有其他疾病或年龄相关免疫抑制、营养不良和吸烟、饮酒等其他危险行为而发展为活动性结核病^[9,10]。因此，没有任何直接的干预措施可用来预防老年人活动性结核病。然而，一般的卫

表 4. 2007–2010年日本不同高危人群分性别涂阳肺结核病例治疗转归(33 699例)*

高危人群及其性别		总计 (病例数)	治疗转归 (%)					
			治疗成功	中断治疗 (失访2个月以上)	失败	仍在治疗(12个月以上)	转出	死亡
所有病例	男	23 037	54.0	4.2	1.3	13.2	3.6	23.7
	女	10 662	59.3	5.0	0.8	12.9	3.1	18.9
HIV阳性者	男	55	38.2	7.3	1.8	29.1	14.5	9.1
	女	8	25.0	0.0	12.5	50.0	0.0	12.5
糖尿病	男	4 396	51.9	2.8	1.7	19.3	3.2	21.1
	女	1 226	50.3	3.5	1.1	21.2	2.2	21.6
接触者病例	男	246	69.9	4.1	1.2	14.2	6.1	4.5
	女	117	70.9	11.1	1.7	6.0	3.4	6.8
无家可归者	男	640	53.9	2.7	1.6	9.8	14.5	17.5
	女	21	57.1	0.0	0.0	19.0	19.0	4.8
外国人	男	450	59.1	4.9	1.3	9.6	18.9	6.2
	女	559	4.3	4.3	1.3	11.1	14.5	1.4
医务工作者	男	145	71.7	5.5	0.7	9.7	4.8	7.6
	女	400	80.5	6.0	1.0	9.0	3.3	0.3
老年人	男	13 520	44.5	4.5	1.1	12.9	1.5	35.6
	女	6 910	50.1	5.3	0.7	14.1	2.0	27.9

* 总数中不包含未进行治疗转归评估的病例 (4989例)。

生干预措施如戒酒和戒烟项目以及促进均衡营养和适当体育锻炼的项目,可能会间接地降低结核病的危险^[11]。建议在老年监护机构中实施结核病感染控制措施,并对员工和顾客进行结核病筛查。对于所有结核病例,有较高比例仍在治疗(男性13.2%,女性12.9%),可能是因为日本的大多数结核病例是老年人,而根据病人个人的临床特点对标准治疗方案进行个性化的扩展应该是很常见的。此外,日本全国结核病治疗指南不建议对80岁以上患者使用吡嗪酰胺,这也会使疗程延长。对于合并有其他疾病如糖尿病者也推荐将疗程延长三个月。

根据世界卫生组织(WHO)建议^[5],日本90%以上的结核病例进行了糖尿病测试。这也可能是为什么日本结核病例常规进行血糖检测的原因。根据系统综述^[11],有糖尿病的结核病患者发生治疗失败和死亡的联合风险为1.7(95%CI: 1.4–2.1)。我们的研究表明,与同年龄组的涂阳肺结核病例相比,低年龄(<35岁)男性患有糖尿病的结核病例具有较高的死亡率,但患有糖尿病的老年人则死亡率相似。

日本结核病例的艾滋病毒检测状况值得警惕。无论一个国家的HIV感染率如何,WHO和结核病治疗国际标准建议对所有结核病例进行HIV检测^[5]。各年龄组HIV感染状况不明的结核病例均占

40%以上。应加强对HIV检测率低的原因特别是生殖年龄段患者的情况进行调查。

与美国或英国不同^[8],日本无家可归者结核病控制很少有吸毒和HIV感染等问题。然而,我们的研究发现无家可归的年轻人有较高的死亡率和DM患病率,需要加以关注。当前开展的无家可归者结核病例主动发现活动,也应同时筛查糖尿病^[6]。糖尿病患者发生结核病的风险大约高出3倍,因此可能需要采取不同的结核病筛查策略。

在日本的外国人结核病患病率一直低于5%。尽管外国人结核病与HIV合并感染比其他高危人群要高,但这一比例仅为1.3%。外国人病例的死亡率远低于日本人病例,可能是因为他们年轻,与所有结核病例相比他们的糖尿病患病率低4倍。然而,外国人结核病例耐多药结核的比例较高,提示对该群体加强接触者调查的重要性。离开日本的外国人(男性18.9%、女性14.5%)其结核病最终转归不详,这些病例有可能没有完成治疗。

在中低收入国家,医务工作者结核病的归因风险较一般人群高出每年25–5361/10万不等^[12]。本研究中,护士/公共卫生护士肺结核病例涂片阳性的比例低于20–59岁的女性病例,而涂阳病例是晚期

表5. 2007–2010年日本一般人群及不同高危人群分性别分年龄结核病死亡率

高危人群—男性		年龄组 (岁)								
		0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	55–64	65–74	75–84	>85
日本一般人群	人口 (千人)*	8 673	6 571	8 136	9 025	7 760	9 172	7 066	4 085	972
	死亡率(%)**	0.0	0.0	0.1	0.1	0.3	0.8	1.9	5.2	14.8
涂阳肺结核	病例	3	490	1 219	1 653	2 183	3 969	4 350	6 164	3 006
	死亡率(%)	0.0	0.6	0.6	2.4	6.4	11.4	21.5	36.8	53.4
HIV阳性者	病例	0	3	10	17	14	6	5	0	0
	死亡率(%)	-	0.0	0.0	5.9	7.1	0.0	60.0	-	-
糖尿病	病例	0	4	40	239	529	1 103	1 021	1 128	331
	死亡率(%)	-	25.0	5.0	1.7	5.1	9.7	18.7	37.7	51.1
接触者病例	病例	1	20	30	26	43	61	37	18	10
	死亡率(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0	1.6	2.7	27.8	10.0
无家可归者	病例	0	3	14	67	134	252	133	30	7
	死亡率(%)	-	0.0	0.0	11.9	9.7	19.8	19.5	40.0	42.9
外国人	病例	0	103	156	55	57	28	25	17	9
	死亡率(%)	-	0.0	1.3	1.8	5.3	7.1	24.0	52.9	55.6
医务工作者	病例	0	6	27	28	21	20	9	30	4
	死亡率(%)	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	22.2	23.3	50.0
高危人群—女性										
日本一般人群	人口 (千人)*	8 254	6 224	7 842	8 792	7 714	9 471	7 947	5 783	2 570
	死亡率(%)**	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3	0.8	2.6	10.4
涂阳肺结核	病例	11	411	1 053	843	615	819	1 423	3 117	2 370
	死亡率(%)	0.0	0.2	0.6	1.1	2.3	6.8	14.6	23.4	41.8
HIV阳性者	病例	0	0	3	3	0	1	0	1	0
	死亡率(%)	-	-	0.0	0.0	-	0.0	-	100.0	-
糖尿病	病例	0	2	10	41	60	151	271	440	251
	死亡率(%)	-	0.0	0.0	0.0	5.0	9.9	15.5	22.2	42.2
接触者病例	病例	3	7	22	14	10	16	18	18	9
	死亡率(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	0.0	11.1	11.1	33.3
无家可归者	病例	0	0	4	2	1	2	5	4	3
	死亡率(%)	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3
外国人	病例	0	137	236	103	52	13	3	12	3
	死亡率(%)	-	0.0	0.4	1.9	1.9	7.7	0.0	16.7	33.3
医务工作者	病例	0	21	140	113	78	34	10	3	1
	死亡率(%)	-	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

* 2007–2010 年平均

** 2007–2010年日本生命统计

诊断的指标,表明护士/公共卫生护士中的结核病病例可能发现得更早。这可能是由于医务工作者就诊及时,或常规进行医疗体检。尽管如此,医务工作者总的结核感染率和结核病发病率较一般人群为高^[13],30–49岁护士的结核发病率较一般人群中的同龄女性高3.4–4.7倍。医务工作者结核发病率高的主要原因之一是,老年结核病患者在明确诊断前住院,通过院

内感染将疾病传染给了医务工作者。预防这类院内感染,就要使老年住院结核病患者得到及早的诊断。

在本项研究中,最后一组高危人群是接触者病例。在高收入国家,2.3%的成年人和4.7%的儿童接触者结核病例发展为活动性结核病^[14]。由于日本的家庭规模越来越小,32%的家庭只有1人,家庭接

触者数量就比较小。然而，家庭和其他接触者仍然是结核病控制的重点高危人群^[15]，本研究中近3%的病例为接触者病例。目前的监测系统不报告家庭总数和其它接触者的总数，因此，接触者调查的覆盖范围不详。未来的研究应该对接触者调查的可接受性和存在的障碍进行调查。

尽管日本结核病报告是强制性的，但结核病例仍然可能存在漏报。其他研究人员正在对漏报的程度进行系统性的调查。这项研究是利用常规监测资料进行的描述性分析，因此由于缺乏一些高危人群可靠的分母数，如HIV感染者、糖尿病和无家可归者，无法进行相对危险性分析。另外，在日本也很难获得生命统计数据。日本结核病监测系统在技术和设计方面相当先进，但一些系统因素仍然可能会影响我们的研究结果。有相当高比例的治疗转归为“没有评估”（近12%），也可能影响研究结果。现有监测项目仅对接受标准治疗方案的病例转归进行编码。不过，现在已经认识到这个问题，2012年起开始由公共卫生护士对治疗结果进行另外的人工编码。虽然国家监测系统不包括身份标识，但因为数据在地方一级是有身份信息的，卫生中心的监测工作人员经常就患者转移进行相互沟通，要从不同卫生机构对相同病例进行双重录入是不太可能的。认识日本结核病监测系统的局限性，将有助于指导监测系统的进一步改进。

利益冲突

无申报。

经费

本研究由日本厚生劳动省科研资助项目提供支持。

引用本文地址：

Uchimura K et al. Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups, Japan, 2007–2010. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2013, 4(1):11-18. doi:10.5365/wpsar.2012.3.4.016

参考文献：

1. Bates I et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part II: Determinants operating at environmental and institutional level. [Review]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4:368–375. doi:10.1016/S1473-3099(04)01047-3 pmid:15172345

2. Figueroa-Munoz JI, Ramon-Pardo P. Tuberculosis control in vulnerable groups. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86:733–735. doi:10.2471/BLT.06.038737 pmid:18797650
3. *Results of cumulative surveillance data of TB register*. [In Japanese] Tokyo, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2013 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/11.html>, accessed 12 March 2013).
4. Ohmori M et al. Computerized surveillance system of tuberculosis in Japan: its evolution, achievement and challenges. [Review]. *Kekkaku*, 2012, 87:15–23. pmid:22416477
5. *WHO Policy on TB/HIV Collaborative activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders*. Geneva: World Health Organization, 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503006_eng.pdf, accessed 28 October 2012).
6. *Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*. Geneva, World Health Organization and The International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502252_eng.pdf, accessed 28 October 2012).
7. Greenaway C et al.; Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health. Tuberculosis: evidence review for newly arriving immigrants and refugees. [Review]. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 2011, 183:E939–951. doi:10.1503/cmaj.090302 pmid:20634392
8. Martens WH. A review of physical and mental health in homeless persons. [Review]. *Public Health Reviews*, 2001, 29:13–33. pmid:11780714
9. Mori T, Leung CC. Tuberculosis in the global aging population. [Review]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2010, 24:751–768. doi:10.1016/j.idc.2010.04.011 pmid:20674802
10. Toyota M, Sasaki Y. [The issue of tuberculosis in the elderly in Japan] [Japanese with English abstract]. *Kekkaku*, 2010, 85:881–894. pmid:21404574
11. Creswell J et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. [Review]. *The European Respiratory Journal*, 2011, 37:1269–1282. doi:10.1183/09031936.00084310 pmid:20947679
12. Joshi R et al. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e494. doi:10.1371/journal.pmed.0030494 pmid:17194191
13. Yoshiyama T et al. Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon-gamma assays. *Epidemiology and Infection*, 2009, 137:1691–1698. doi:10.1017/S0950268809002751 pmid:19426573
14. Fox GJ et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The European Respiratory Journal*, 2013, 41:140–156. doi:10.1183/09031936.00070812 pmid:22936710
15. Erkens CG et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *The European Respiratory Journal*, 2010, 36:925–949. doi:10.1183/09031936.00201609 pmid:20889463