

结核病控制的 流行病学基础

·1999·

国际防痨和肺病联合会
中国防痨协会

出版
编译

结核病控制的流行病学基础

第一版

1999

Hans L. Rieder

国际防痨和肺病联合会

68, boulevard Saint-Michel, 75006 巴黎

Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control

**First edition
1999**

Hans L. Rieder

**International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
68, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris**

The publication of this monograph was made possible thanks to the support of the World Health Organization, the Norwegian Heart and Lung Association, the British Columbia Lung Association, the Anti-Tuberculosis Association of Thailand, the Finnish Lung Health Association and the French Ministry of Foreign Affairs.

结核病控制的流行病学基础

著者：Hans L. Rieder

译者：屠德华 王擷秀

审校：张立兴

中国防痨协会

·2000年11月·

前 言

在国际防痨和肺病联合会和世界卫生组织以及有关机构的支持协助下,《结核病控制的流行病学基础(中译本)》由中国防痨协会编印出版。

本书重点讨论结核病的流行病学,试图描述决定结核病接触、感染、疾病和死亡的因素。为表达结核病流行病学的概念框架,提供发表在生物医学文献中有选择的恰当实例。该方式应对流行动态直觉和理性的理解提供基础。(以上见本书引言)

流行病学是预防医学和公共卫生的基础科学。结核病控制是预防医学和公共卫生的重要组成部分,结核病控制的进一步开展,必须深入系统研究流行病学,对于结核病学科专业科技工作者,流行病学是一门必修课程,因此,本书的出版为有关医务人员提供了内容比较详尽的专著,对推动国家结核病控制成功实施,提供了一定的理论基础。

本书的前半部(序、引言、目次、第一章和第二章)由屠德华副理事长译,后半部(第三章、第四章、概要和结论)由王撷秀副理事长译。全书由张立兴副理事长审校。

本书翻译和编印过程中,世界卫生组织驻中华人民共和国代表处钱秉忠博士、北京结核病控制研究所及

《中国防痨杂志》编辑部同志曾给予帮助，同时世界卫生组织西太平洋地区办事处给予财政支持，谨表谢意。

在本书印行之际，我们应特别提到本书著者 Hans L Rieder 博士不仅承允印行中译本，在译印过程中还不断给予关心与支持，在此，我谨表诚挚谢意。

由于时间仓促，译文不妥之处与排印瑕疵在所难免，同时，本书插图众多，少数图象细小，在制版印刷上有一定难度，热忱欢迎读者不吝指正。

张立兴

2000年10月

目次

序	5
致谢	7
引言	8
第一章 接触结核菌	10
发生病例数	10
传染期	10
每时间单位病例—接触相互影响数	11
人口密度	
家庭大小	
气候情况的差别	
传染源的年龄	
性别	
第二章 感染结核菌	14
病原流行病学：接触结核菌后成为感染的危险因素	14
通过传染性微滴核的空气传播	
传染性病人的特征	
空气流通和通风	
减少传染源病例传染物的排出	
宿主免疫反应	
传播的其他途径：牛分支杆菌	
描述流行病学：新感染率和感染率	22
测量感染的方法学问题	22
结核菌素皮肤试验敏感性的评价	

兽医学中结核菌素皮肤试验的特异性问题	
人类结核菌素和剂量的标准化	
在标准结核菌素剂量下结核菌素皮肤试验特异性的差异	
存在环境分支杆菌所致交叉反应的情况下确定结核感染率的方法	
感染率	35
按年龄和性别的感染率	
感染率和人口密度	
结核感染和社会经济指标	
预测流行病学：年感染率模型	41
从感染率推算年感染率	
年感染率趋势	
从年感染率推断特定年龄感染率	
年感染率和传染性病例	
第三章 结核病	52
病因流行病学：感染后影响疾病发生的危险因素	52
感染持续的时间	
人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染	
有纤维化残留的自愈结核病	
年龄	
遗传因素	60
性别	
体型	
HLA 类型	
血型	
血友病	
未接触过结核病人群	
其他遗传因素	
环境因素	64
物质滥用	
吸烟	
酗酒	
注射吸毒	
营养	

营养不良	
饮食	
医疗健康状况	65
矽肺	
糖尿病	
恶性肿瘤	
肾衰竭	
麻疹	
胃切除	
空肠回肠吻合	
皮质激素治疗	
妊娠	
与病原学有关的因素	68
感染剂量的影响	
菌株的毒力	
牛型分支杆菌感染	
再感染	
描述性流行病学：发病率	72
工业化国家的世纪趋势	
疾病频率的地理差异	
人群发病的差异	77
年龄	
性别	
社会经济状况	
种族	
移民	
人口密度	
婚姻状况	
物质滥用	
其他危险人群	
HIV 感染的影响	90
美国和西欧	
南撒哈拉非洲	
亚洲	
拉丁美洲	

导致原发进展性，外源性再感染和内源性复发对发病率的影响	
由牛分支杆菌引起的结核病	
流行病学预测：流行的前景	98
工业化国家	
低收入国家	
第四章 结核病死亡	101
病因流行病学：结核病致死的危险因素（病例病死率）	101
描述性流行病学：死亡率	104
流行病学预测：预计结核病的死亡情况	107
概要和结论	109
参考文献	113

序

虽然在缺乏广泛理论基础的情况下也可能获得高效的结核病控制，然而，充分掌握结核病病原学，临床表现、流行病学，各种干预策略的作用和有效地使用现行的控制结核病的方法，有利增强国家结核病控制规程的效能。理论基础将帮助各层规程管理者实施现代结核病控制概念的依据，和当别人提出问题时来说明其正当的理由。

国际防痨和肺病联合会（IUATLD）组织结核病控制的国际培训课程，其主要对象是国家结核病控制规程中的国家级或地区级负责的卫生保健人员，拟对参加者提供现代结核病控制策略的充分理论基础知识，培训课程包含以下主要内容：

- 结核病控制的细菌学基础
- 结核病的临床表现和诊断
- 结核病控制的流行病学基础
- 结核病控制中的干预策略
- 结核病控制的原理（图 1）

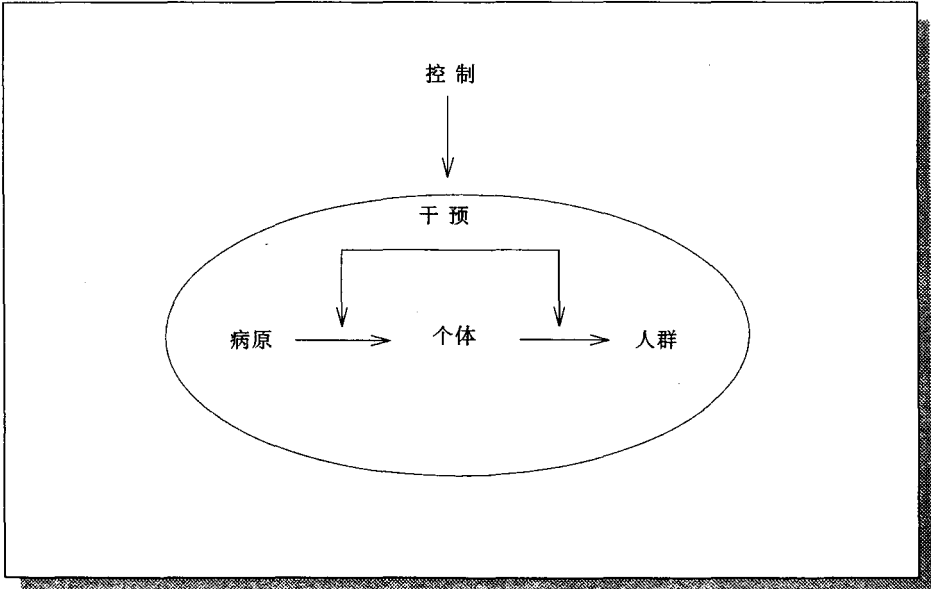


图 1. 掌握现代结核病控制所必须五个方面。

本培训课程的主要内容是为培训者提供有选择的近 100 篇原著（连续性最新情报）的结核病文献。

图 1 中的五个方面是符合逻辑和相互连系的，每个方面依赖于其它方面。培训参加者首先要深入学习病原菌，复合结核分支杆菌，即结核病控制的细菌学基础；第二了解病原如何作用于个体，即结核病的临床表现和诊断；第三是学习如何影响社会，即结核病控制的流行病学基础，从这些头三个核心方面来讨论保护个体和社会的干预措施，即干预策略。最后应记住所有 4 个方面合并实施并包捆成为一整体，进行结核病控制：即结核病控制的原理。

尽管提供了大量重要原始文献，但培训参加者应使用各章节带有的最重要数据/插图的专题文章，反复地提出他们自己的看法。结核病控制的流行病学基础的这本专著，是拟满足该专门内容的需要而编写的。

感谢

作者为数百位参加者所提供的课程资料对它在课程中验证表示深切感谢。在参加者多年来的相互影响，使结核病控制的基础科学的这本专著，加强了逻辑性，改进了流畅通顺和增加了流行病学的内涵。

Martien W Borgdorff, George W Comstock, 和 Kevin M De Cock 为改进核专著的内容作出了重要贡献, Thuridur Arnadóttir, Christopher Dye, Donald A Enarson, 和 Arnaud Trebucq 对资料提出评论意见和提供有价值的建议有益于专著的提高。Robert L Cowie 和 Robert Steffen 对专著内容提出的建设性的评论, Clare Pierard 在文稿最后编辑中提供支持。

如果没有世界卫生组织全球结核病规划, 挪威心脏和肺科协会、不列颠哥伦比亚肺科协会、泰国防痨协会、芬兰肺部健康协会和法国外交事务部慷慨的财政支持, 本专著的出版和发行是不可能的。

巴黎和伯尔尼 1999.7

引言

流行病学是预防医学和公共卫生的基础科学，它涉及临床实践，研究和公共卫生方针。

本专著讨论结核病的流行病学，试图描述决定结核病接触、感染、疾病和死亡的因素。为了表达结核病流行病学的概念框架，提供发表在生物医学文献中有选择的恰当实例。该方式应对流行动态直觉和理性的理解提供基础。

为易于掌握相应的结核病流行病学作为成功完成国家结核病控制规程的基础，下面的结核病从接触到死亡的发生机理的模型是有用的。模型应该是复杂的，足以允许区别结核病流行病学的主要决定因素，但又是简单的主要是足以阐明理解疾病动态发展的基本的主要指标。该模型引自美国胸科协会结核病分类和美国疾病控制中心(CDC，现在为疾病控制和预防中心)^[1]，见图 2^[2]。根据这个模型在结核病发生机理中 4 个不同阶段能够被确定，接触、感染、疾病和死亡。

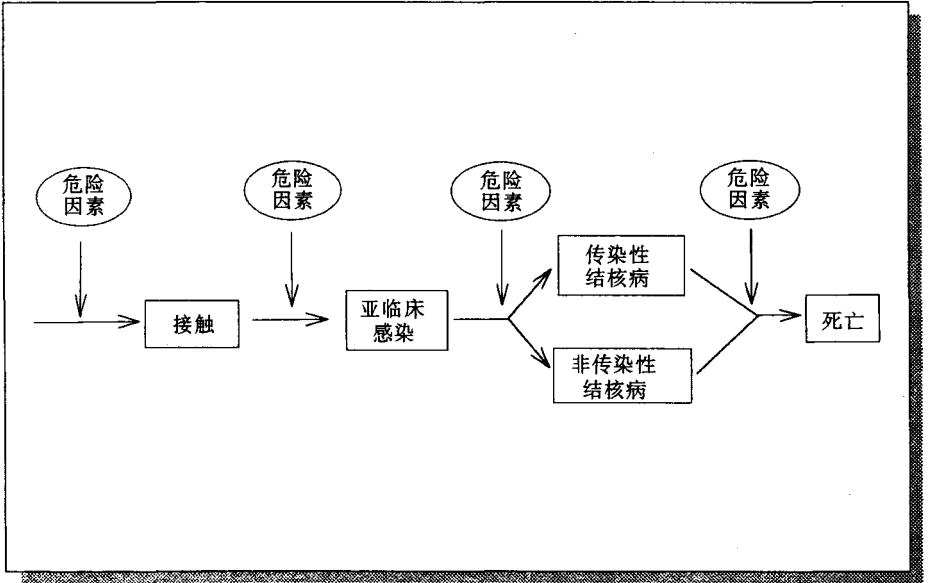


图 2 结核病发病后的结核病流行病学模型，图来自[2]，经 Urban & Vogel 同意。

接触潜在的传染性病例是成为感染的先决条件。一旦个体接触结核菌，有许多危险因素决定是否成为感染。也有许多危险因素决定已受感染个体发展成结核病的机率和一些危险因素也决定病人将死于结核病的机率。

为了解人群中结核病动态的流行病学框架，该书提出相匹配、简化的三种流行病学的问题。即分析流行病学，或使用直观更具感染力的名称（描述流行病学），和病原流行病学^[3]。病原流行病学目的在于鉴别和解决从一个阶段进展到下一阶段可能的因素；结核病描述流行病学概要地论述在不同人群中结核病的感染，发病以及死亡的频度和分布；最后，预测流行病学是应用模式技术以过去观察为基础，预测特定人群中结核病流行的可能过程。本专著从接触、感染、发病和死亡进行了连续的讨论。而在其他教科书中病原流行病学前经常讨论描述流行病学，这儿颠倒这个顺序似乎较合宜，起始为病原流行病学致发展的每一阶段，接着描述流行病学和最后预测流行病学，选择这个方法是因为需要首先知道导致目前状况的因素，以掌握宏观发生的原因，并可推论将来流行的趋势。

第一章

接 触 结 核 菌

决定构成接触结核菌危险的主要因素包括人群中发生传染性病例的数目，他们的传染期，和每传染时间单位病例和易感接触者之间的数目及相互影响的程度。

某一定数目的传染源，接触来自这些病例结核菌的人数差异是很大的，取决于他们的传染期，数目以及每传染时间单位病例-接触相互影响的可能程度，确定“接触”是不容易的，因为在广义上说所有接触人是在同一的空间，所以需有实用的接触定义，在本专著中，有意义接触的基本定义是两个个体间接近至足以达到他们之间可交谈程度的接触，或在限定的空间内，两人间访问处所占空间的空气交换（换气）是不够的。

例如在农村地区，接触单个病例的人数比城市地区相对的少，同样，在家庭发生病例接触的人可多可少，取决于家庭的大小，病例可能较多的接触同他们易于进行社会交往的人，即同年龄或相同的社会组别的人。气候状况可以通过影响在户外渡过的时间的多少来显著影响个人行为。

发生病例数

没有传染性病例存在就没有相应的接触发生。因而，传染病例发病率水平是决定接触的先决条件，而结核病例对易感人的危险受许多因素影响。这样，同样水平的发病率，接触的危险差异仍可以是大的，确定人群中传染源发病率的固定数目后，接触危险的大小将取决于以下变化因素。

传染期

一个传染性病例的传染期对构成该病例接触人群的危险是极为重要的，如果传染期延长与短的传染期相比造成接触的危险大大增加。当然发生在传染期的传播时间是重要的，而同一传染源反复的再感染是不重要和几乎无流行病学意义。然而，在痰涂片阳性的传染性病例诊断时发现接触者已被感染的比例大约为 30~40%^[4]，如果该病例没有被发现，（和给予合理的化学疗法）余下大比例的接触者对新的感染仍将是

易感的。

没有治疗的传染性结核病例比已诊断并给予合理治疗的病人将有较长的传染期，在合理化疗的早期作用下，可缩减传染的时间，和有利的减少社会成员继续接触。类似情况是有关长期传染性问题，病人已经诊断和开始化疗，但治疗不合理。不合理化疗包括药物不适当联合，或抗结核药物剂量不足或病人对应用的抗菌剂中的一个或更多药物发生耐药^[5-7]，或病人不规律或选择性服用给予的药物。

每时间单位病例-接触相互影响数

根据个体的行为和人群中同其他人相互影响的机会，病例-接触相互影响的数量和状况将有很大的差异。根据时间和地理位置的不同，主要因素包括以下方面。

人口密度

在国与国之间和同一国家内人口密度有很大差异，结核病例生活的住处内，居住状况和共同居住的人数对接触机会重要的作用。另外，城市地区比农村地区人口密度高得多，农村地区结核病人每时间单位的可能接触数比生活在城市病人少，（相似大小的住宅和家庭），这样，易感者接触一例传染性结核病人常随着人口密度的增加而增加，甚至发病率也是同样的。

家庭大小

家庭大小在本世纪工业化的国家中有相当大的变化，例如 1900 年瑞典平均私人家庭有近 2 名儿童，而 1990 年每个家庭儿童数减至 1 名以下^[8]。因此很清楚，在这样的情况下即使家庭中双亲发生传染性结核病的机率相似，则接触的儿童数目也必然减少，而对家庭内的社会安排即对睡眠安排和对儿童照料的责任性更为加强。

气候情况的差别

在暖和气候中，户外活动比冷的气候地区诸如在北欧有长的寒冷的冬天普遍得多。排在户外的结核菌迅速消散，和暴露于阳光下的结核菌由于紫外线的作用而很快死亡。相比，排在通风差的局限空间内户内的结核菌可以长时期保持其活力，有可能引起延长的传染期。甚至在传染性病人排出微滴并已离开房间后，进入这个房间的人可以继续接触。冷的气候使人们聚集在户内，如果该人群中存在结核病例，就会增加接触的可能性。相反在温和或热带气候中户内活动减少，并且开窗时间比冷的气候长的多，因而户内通风良好。

传染源的年龄

最重要的接触可能是发生在同一家庭共同生活的人中或与传染源长时间在同一房

间生活的人（例如在密闭机构内生活的那些人）。在工业化国家，父母接触他们孩子的程度比偶尔生活在同一家庭内的祖父母大的多。同样，因为近几十年来工业化国家结核病人年龄的中位数呈进行性的增加，多数病例发生在老年人（见第三章），接触儿童的机会必然减少。这种情况十分清楚地描述在图3中^[9]，芬兰结核病人年龄中位数在30至40年内增加30岁，已从父母一代移向祖父母一代。

社会参与方式是引起结核病传播动态的关键^[10,11]。一般认为，人们趋向社会化同他们的年龄有关，七、八十岁的人参加少年的迪斯科是非常少见的。值得注意的是家庭中父母同儿童是例外。这两代人相互密切影响，而社会影响超过家庭：因为儿童的朋友们和他们的父母也经常参加。

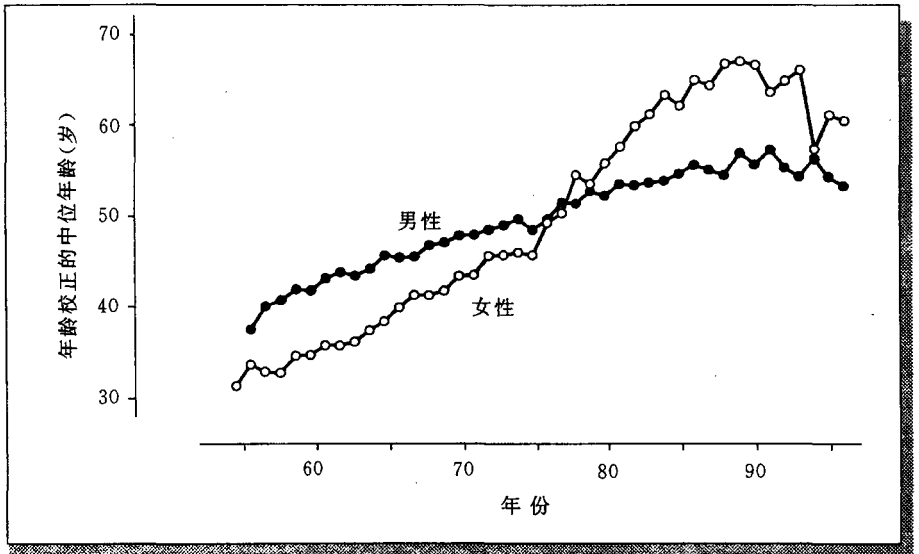


图3. 芬兰男性和女性中新肺结核病例的年龄中位数，1954—1995，校正了人口年龄结构的变化。资料来自[9]。

没有理由相信结核病人将与非感染人群有不同的行为，确实，有证据显示结核感染危险性随年龄而有很大差别^[12]，一个重要的观察本身尚无足够的结论来接受优先在同代内传播的假说。同代的儿童有代间和代内两方面重要的接触，随出生队列年龄的逐渐老化显示他们中的大部分儿童从父母监护下解脱的比例有较大增加，接触变成主要是通过代内社会相互影响。欧洲结核发病率的流行病学显示结核病人年龄中位数迅速增加，甚至结核病的粗发病率也是同样，在这种情况下，对最年轻一代传播的危险性必然减少，因为年老的病人比年青的病人少参与对儿童的抚养，而且，在最年老一代中结核病感染仍是高的，该点在美国阿肯色州养老院中已被证明^[13]，但其后果

远不如结核病主要发生在年轻人中时严重，原因有二，首先，传播更多发生在代内，第二最后进展为疾病的累计机率由于较短的剩余生命时间而明显减少。

性别

社会相互影响程度的差别在不同的社会中由于性别而扩大，在某些国家公众活动中男女总是平等的，而在另外一些国家妇女生活是非常隔绝的，因此，男女在家庭内和家庭外接触传染性病例的机会会有差别。

第二章

感染结核菌

病原流行病学：接触结核菌后成为感染的危险因素

使结核分支杆菌成为感染的可能性决定于每一空气容积传染性微滴核的数量（传染性微粒密度）和易感个体对该微粒密度接触的时间。

通过传染性微滴核的空气传播

感染结核菌（复合结核菌包括致病的结核分支杆菌，牛型分支杆菌和非洲分支杆菌）的危险大多数来自外源。

最初怀疑气道传播结核病是由 Koch 氏将结核菌作为结核病病因的证据为理由提出^[14,15]。他认为大多数病例开始是在呼吸道，他推论“杆菌通常是随空气吸入……”^[15]。

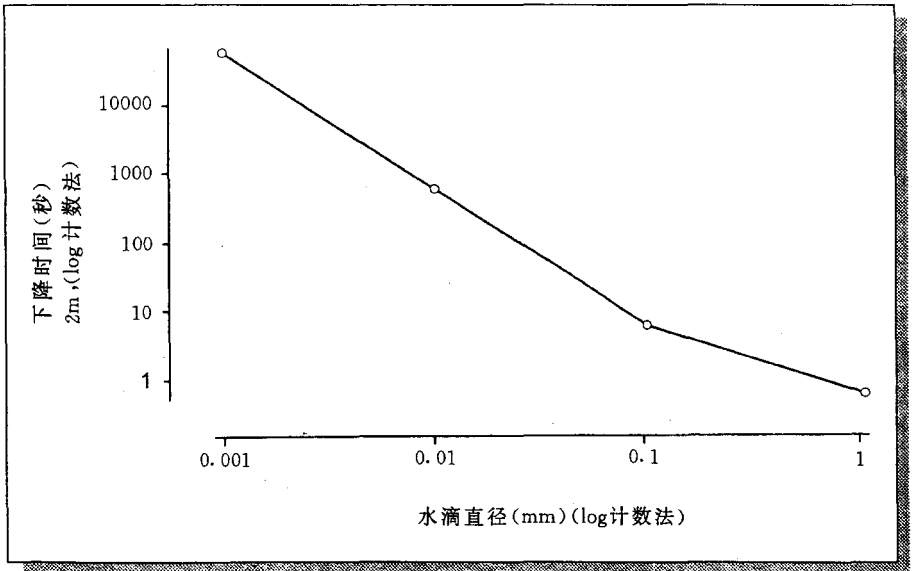


图 4. 在潮湿-饱和的空气中水滴的沉降，资料来自 [17]。

在几十年后被实验所证明^[16]。

对于空气传播的了解是 Wells 在哈佛公共卫生学校工作时的重大突破^[17]。通过空气是可以传播的，但传染因子必须漂浮在空气中。微滴降落到地面的速度是与微滴的表面积或者是与它的直径的平方成正比。在潮湿饱和的空气中除非常小的微滴外，所有微滴将在 10 秒种内从两米高度降落到地面（图 4）^[17]。较大的微滴在空气中的时间太短而不被易感者吸入。液态微滴最重要的特点是它们的蒸发趋势，蒸发引起微滴水容积减少，和使微滴大小更迅速缩小。微滴在不饱和空气的时间是与其直径平方成反比，小微滴在空气中时间必定是很短的，如果它们没有蒸发则从两米高降落的时间则更短。不同大小微滴在不饱和的空气中大致蒸发时间显示在图 5 中^[17]。

很小的微滴缓慢地沉降和几乎立即蒸发，而大的微滴迅速沉降和在尚未蒸发情况下就到达地面。Wells 以雨滴为例，从云层到地面是相当大的，与其对照，应用于工业快干性的喷雾器是使用非常小的微滴。Wells 概念以图解描述在图 6 中^[17]，蒸发和降落时间（在不饱和空气中降落 2 米）的曲线形状很相似，但是方向相反，从 2 米高到达地面的微滴大小在 0.1 和 0.2mm 之间，而较小的微粒在到达地面前蒸发。

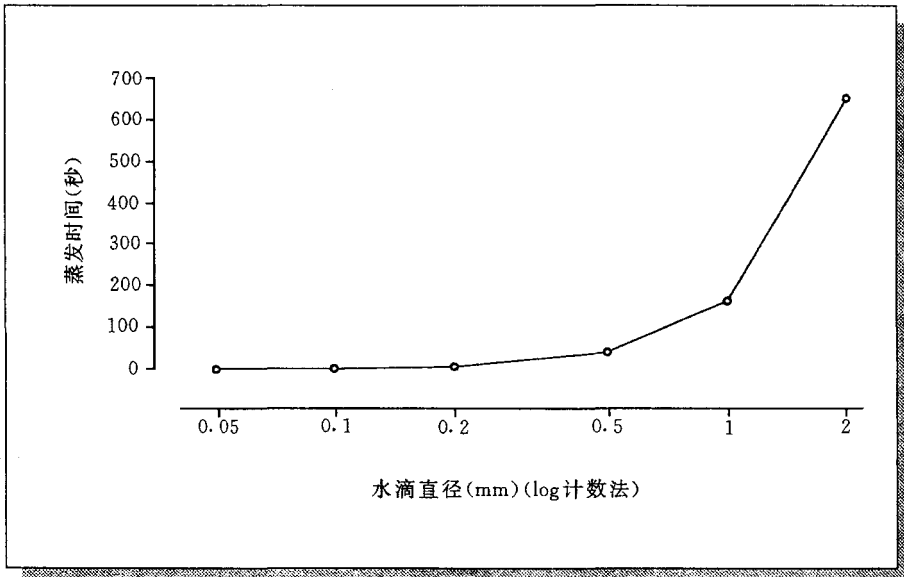


图 5. 在 18°C 不饱和空气中水滴的蒸发时间。资料来自 [17]。

固定大小的微滴降落时间显示在图 5 和图 6，然而，蒸发造成微滴缩小可以变成微滴核，Wells 推论微滴变成微滴核前将要下降的距离是与其表面平方或直径的 4 幕成比例^[17]。其他因素主要是温度和湿度也用方程式表达。在高湿度下蒸发比低湿度

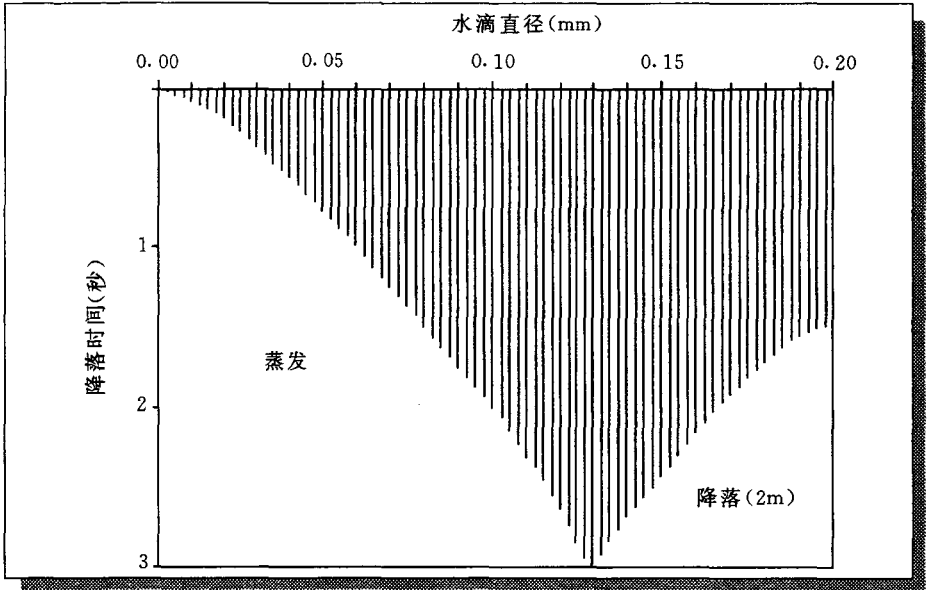


图 6. 不同大小直径水滴对蒸发的作用和水滴降落时间。图来自 [17] 经美国流行病杂志同意。

明显的少；这样一定大小的小微滴在潮湿空气中比干燥空气可能存在更多，这样除表面积 4 幂外，湿度和气候是决定加速微滴下降的重要因素，微滴变小的改变比大气状况大的变化更为重要。

结核病人产生的微滴可以含有结核菌。结核菌也可以包含在蒸发前临界大小以下正在沉降的微滴中，这样的微滴可以蒸发成为含有一根或更多结核菌的传染性微滴核，而长时间漂浮在空气中。这些传染性微滴核是结核分支杆菌的主要传播源。

说话、咳嗽、打喷嚏或唱歌产生微滴，Loudon 和 Roberts 的具有里程碑意义的实验为了解结核分支杆菌的传播作出了很大贡献^[18]，他们指出一次咳嗽相当于大约 5 分钟大声讲话所产生的微滴核数，咳嗽后 30 分钟，空气中尚有一半微滴核存在。

这些物理学的特征是重要的，因为结核分支杆菌几乎全部由呼吸道传播，除偶然传染物被直接接种到皮肤中外^[19,20]。成功的传播需要空气中的传染性微滴核小到足以到达肺末梢的肺泡。这样的微粒仍可以悬浮在空气中几个小时。较大的微粒一般很快落到地面，或即使被吸入也被挡在支气管树的粘液纤毛系统中，通过吞噬被清除和成为无害。Sonkin 发现直径在 $5\mu\text{m}$ 以上的大多数微粒被挡在鼻内，而那些小于 $0.1\mu\text{m}$ 的微粒易于保持悬浮和能够到达肺泡^[23]。换言之，微粒的停滞随着其缩小而减少，这样就存在一个导致构成感染的传染性微粒吸入和停滞最大可能性的临界直径范围，这个直径大小在 $1\mu\text{m}$ 和 $5\mu\text{m}$ 之间。

Riley 和他的同事进行了一系列结核病空气传播的实验研究^[16,24]，单人结核病病房通过仔细的控制和校准封闭的管道换气系统连接到有健康豚鼠的房间，监控这些动物和一旦被杀死检查它们的器官，对导致成功传播的空气中传染性微滴的数目予以量化，平均为 340 立方米空气中存在一个传染性微滴核。一个护士呼吸该病房空气数量（吸入一个传染微粒）估计时间为平均一年^[25]至一年半^[26]而形成感染（结核菌素由阴性转为阳性）。

传染性病人的特征

实际上，成功传播的发生，一个结核病人必须能产生空气传染的微滴，通常将传播可能性限制在呼吸道结核病人。在呼吸道结核病人中，传播也不是都同等有效的。

痰标本中发现的细菌数同传染的程度有明显关系。为获得痰涂片检查阳性需要在 1ml 痰中有大约 5 000 根菌^[27]，如涂片获得 95% 阳性机会则大约需 10 000 根^[28]。由于这个原因，显微镜涂片是确定最具有传染性病例的一个好的（敏感的）检查方法，但它对于诊断结核病不是一个很敏感的方法。在说明痰涂片阳性，痰涂片阴性，培养阳性和培养阴性与传染性关系的一系列研究中，有三个研究值得重视^[29-31]，这些研究中的每一个均证明涂片阳性的呼吸道结核病人其传染性远远大于涂片阴性而培

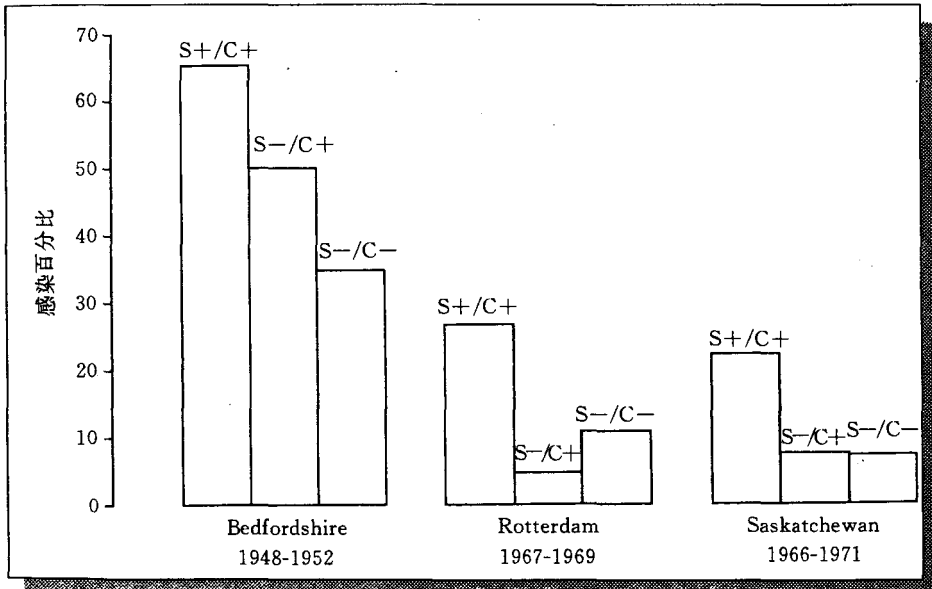


图7 病例的细菌学状况与肺结核病的传染性。S⁺/C⁺表示涂片和培养阳性；S⁻/C⁺表示涂片阴性，培养阳性；S⁻/C⁻表示涂片和培养均阴性。资料来自 [29-31]。

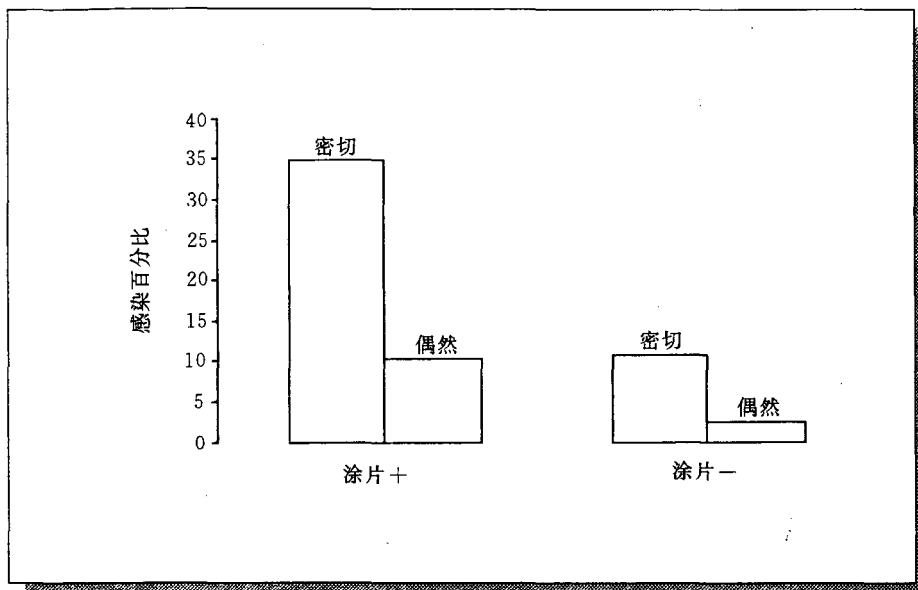


图 8 病例的细菌学状况和接触密切程度与结核病的传染。资料来自 [30]。

养阳性的病人 (图 7)。这是以与传染源病例密切接触的儿童结核菌素阳性反应的比例为依据 (图 8)。在三个研究中感染率的差别不是问题, 能够由患病率背景的差异和接触者定义不同来解释。重要点是接触痰涂片阳性与痰涂片阴性仅培养阳性儿童感染率之间的差别。这些差别是大的和所有三个研究相互是一致的。实际上显示了仅仅培养阳性的结核病没有比涂片、培养都不是阳性的病人或对照病例具有更多的传染性。这些研究信服地说明了痰涂片阳性结核病人是人群中最重要传染源。

在芬兰的一个研究中, 对痰涂片阳性和痰涂片阴性 (全部由培养证明) 结核病人的接触者进行了二年随访^[32]。134 名病例的 609 名接触者中, 在随访期有 4 名发生结核病, 全部为 69 名痰涂片阳性结核病例的接触者。然而, 从这些研究不能作出痰直接显微镜检查阴性的病人不是传播者的结论。在加利福尼亚旧金山的一个研究, 应用分子指纹技术证实 17% 传播是由于在诊断时痰涂片阴性病例所致, 来自涂阴结核病例的相对传播率与涂阳结核病比较为 0.22, 或大约占有传播的五分之一^[33]。

接触传染源后受传染的可能性随接触者与病例接近的减少而减小^[34], 一名传染性病例传染密切接触以外的绝对人数可以是大的, 可以超过家庭密切接触所感染的人数。这种情况是发生在与传染性病例偶然接触的人数远远超过密切接触易感人数时。在图 9 中显示最密切的内圈接触中感染可能性是 3/10, 其次是 3/20, 在这二个圈之外的偶然接触中感染可能性低的多, 然而在密切接触者之外所感染的绝对人数超

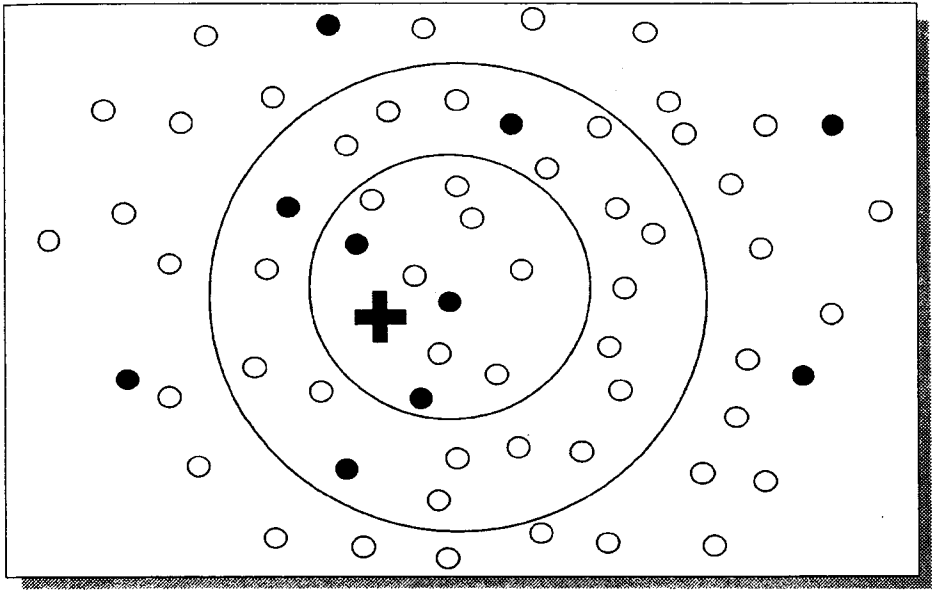


图9. 密切接触(内环)、一般接触(外环)和偶然接触的感染危险性, +表示传染源, 实心圆表示感染接触者, 空心圆表示未感染接触者。

过密切接触的感染人数。

空气流通和通风

将一定数量的结核菌排放到空气中, 排放细菌的空气容积决定了呼吸该空气的易感个体将变成感染的机率。微滴核的沉降倾向可忽略, 其迅速散布到房间的全部空气中, 并可以随着气流被携带到任何地方^[35]。

结核病并不像某些其他空气传染的疾病那样容易传播, Riley 估计在化学治疗前年代, 护校学生需要接触结核病人平均 12 至 18 个月才能成为感染^[25,26]。

美国海军船上结核病暴发的研究提供了有关通风和空气流通重要性的资料^[37,38]。在这艘船上, 308 人中的 139 人以前知道结核菌素皮肤试验阴性最后从单一传染源成为感染。与病例同住同一小间的人皮肤试验转阳频度最高。而且, 生活在有通过密闭的环道换气系统相联结的其他小屋, 或与传染病例有明显社会交往的那些人也有高比例的感染。生活在没有直接暴露到换气系统空气的小屋而有类似社会交往接触的人转阳频度小得多。在移除传染源病例之后, 转阳仍延续较长的时期, 该点提示, 在密闭环道的空气中可以长时期的含有活的结核菌的传染性微滴核。

通风能明显地稀释传染性微滴核的浓度, 在咳嗽过程和咳嗽后或在医院病房里尽

可能开窗是减少感染结核菌可能性最有效方法之一。

接触的人带口罩可能是低效的，因为绝大多数口罩是既不能过滤掉小于 5mm 的微粒，一般也不能使其足够紧贴在嘴和鼻的周围。在工业化国家，由于耐药药结核病的出现和经常通风差，并没有与户外新鲜空气直接交换的医院内的工作人员推荐戴上专门的口罩，称为高效特殊的空气过滤口罩^[39]。这种口罩是为滤掉 1~5mm 大小微滴核而设计的，它的花费通常是外科口罩价值的几倍，它提供紧贴设备防止微滴核从皮肤和口罩之间进入。履行戴特殊口罩政策的财政开支可能是巨大的^[40]。

减少传染源病例传染物的排出

防止传染源病例产生传染性微滴是减少传播的最有效方法，咳嗽时盖住嘴（和鼻）对减少能进入空气的传染性微滴的数量可能是很有效的，减少传染性的最有效措施是治疗病人，能使痰涂片阳性病例在大约几周内减少传染^[4,41-44]。

宿主免疫反应

以上已经讨论的所有因素都是完全基于以外源因素进入宿主而发生感染危险的。极端的判断是单一结核菌附着到肺泡细胞壁即足够发生结核感染，然而，这不是确定的，实际上十分不可能。结核菌附着到肺泡细胞壁面临两种可能结果，或成为潜伏结核感染或在潜伏感染之前被移去。被肺泡巨噬细胞摄取之后，细菌被合并到吞噬体和通过各种机理易被杀死。包括吞噬体-溶菌体融合，氧基的发生和反应氮媒体的发生^[45]。十分明显，巨噬细胞功能在个体间可以不同和多次变化，这样在确定结核感染能力时，巨噬细胞机能是决定结核菌能否植入肺泡壁的调解因素。

传播的其他途径：牛分支杆菌

牛奶是很多国家饮食的主要内容，在过去对很多婴儿死亡负责，作为结核病原因的牛结核分支杆菌是在这个媒体中携带的最主要的病原体^[46]。

早在 1846 年已观察到喂牛奶的儿童比喂人奶儿童有更多的浅表淋巴结核^[47]。Koch 氏在二十世纪初由于不重视牛结核菌对人致病问题，使他本人增加孤立于学术团体的危险^[47,48]。尤其在美国，兽医们在二十世纪的头十年已经开始对奶牛进行结核菌素皮肤试验的计划和屠宰那些检出阳性反应的牛^[48]。在欧洲与牛结核病斗争晚得多，英国 1932 年 40% 动物证明有结核病，所有奶牛生产的牛奶中 0.5% 含有结核菌^[47]。英国 1935 年系统地进行结核菌素皮肤测定和屠宰有感染动物，至 1965 年只剩下 1% 牛群被感染^[47]，奶牛中病变的部位多数在胸部（80~90%），按发生频度下降顺次为肝、肾、脾、子宫和乳房，后者发生占患病动物的 1~2%^[47]。患结核性乳房炎的奶牛是感染的来源，通过摄入牛奶，如果没有巴氏灭菌或煮沸可以使牛型结核菌传播到人。

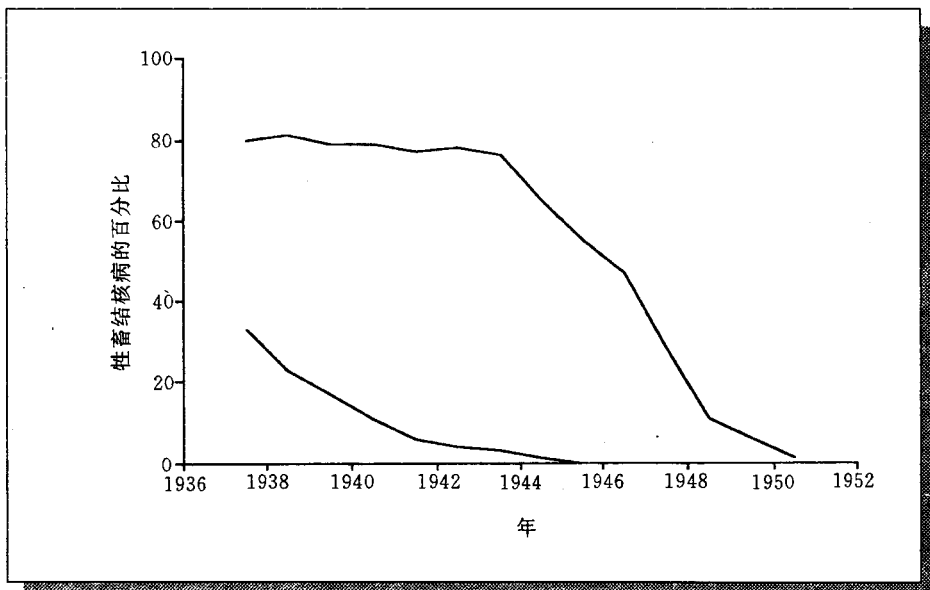


图 10. 丹麦两个县的牲畜结核病频度, 1937—1950, 图来自 [49]。

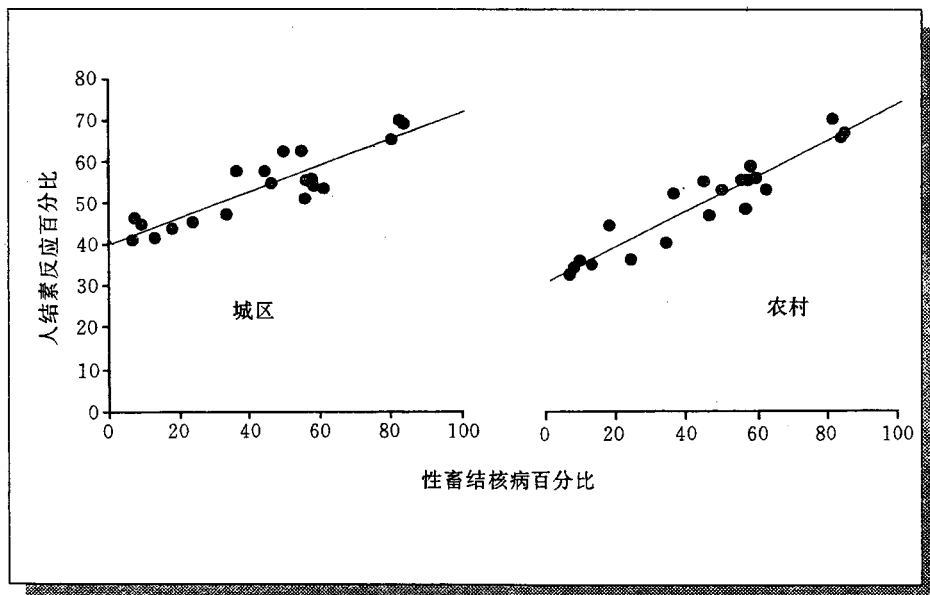


图 11. 牲畜结核病百分比 (1937—1939) 和人群结素反应百分比 (1950—1952) 之间的关系, 丹麦, 图来自 [50] 经 WHO 同意。

有关牛群感染的频度与人结核病之间的关系，丹麦 Magnus 进行了广泛的研究^[49~51]，1937 年几乎 50% 奶牛感染了结核菌，迅速地下降至 1950 年的 0.3%（图 10）^[49]。该图还显示在国家整个地区牛结核病有很大差异。牛群感染的比例与人的结核菌素反应之间有非常强的相关性（图 11）^[50]。这样，牛分支杆菌在整个结核感染率中是一个重要的因素。

相反，牛、羊、山羊和马可以被结核分支杆菌感染，但多数情况下动物中的疾病是自限^[28,52]，有明显的证据显示人与人之间的牛分支杆菌传播比结核分支杆菌困难得多^[53,54]。

描述流行病学：新感染率和感染率

测量感染的方法学问题

结核菌素，从杀死的结核菌制造的混合抗原由 Koch 首次发现，他认为他已找到可用来专门治疗结核病^[55,56]。他也考虑结核菌素作为诊断工具的可能性^[56]。结核菌素作为治疗方法的希望很快消失，而结核菌素成为确定结核分支杆菌感染的重要诊断工具。因为结核菌素皮肤试验是现今唯一可以获得的确定感染的工具，而且结核感染是掌握结核病在人群中流行动态的中心指标。详细地讨论这个试验和其发展是必要的。

结核菌素皮肤试验的历史一般被分为三个阶段：第一阶段在本世纪初，研究浓缩结核菌素试验的敏感性；第二阶段是研究探索试验的特异性问题，目前集中研究预测和观察感染率的两方面特征和在不同环境下试验的预测价值，确切找出更精确判定感染的更好方法和用该试验来区别感染与疾病，但迄今仍没有成功。

结核菌素皮肤试验敏感性的评价

试验敏感性的定义为正确地检出存在某一特征的人群中的比例（表 1）^[57]。如果高确定的特征需要排除，高敏感性是特别重要的，例如，提供无任何传染病菌的输血的供品需要高敏感性的试验。

在本世纪初 von Pirquet 介绍了结核菌素皮肤试验，在这个技术中，结核菌素滴在清洁的皮肤上随后划痕皮肤。他发现在各类严重结核病中敏感性不到 100%。

在同一十年间 Moro 介绍一种简化的皮肤试验，应用结核菌素乳剂按摩进入皮肤^[59]，他发现敏感性结果与 von Pirquet 方法是相似的。

Mendel^[60]和 Mantoux^[61]几乎是同时介绍皮内技术，应用针头和注射器给予精确剂量的结核菌素。

所有三种技术均有改良的方法，目前世界上广泛选择皮内技术。应用于流行病学调查，官方推荐仅使用皮内技术^[62~66]。原因是明显的，即使检查困难，但这是最好的可限定数量的技术。

兽医学中结核菌素皮肤试验的特异性问题

试验特异性的定义为正确地检出没有某一特征的人群中的比例^[57]，相反，如果需要确定某一情况的存在，高特异性是特别重要的。例如在告诉病人受人类免疫缺陷病毒（HIV）感染之前，必须确定病人真的被感染，以防止根据错误试验结果所作出的诊断对有致命疾病知识的病人带来的任何后果。

表 1 试验特征的计算方法

试验结果	存在特征	不存在特征	合计
阳性	a	b	a+b
阴性	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	N=a+b+c+d
$a/(a+c)$: 试验敏感性(正确地检具有特征的人的比例) $d/(b+d)$: 试验特异性(正确地检出不存在特征的哪些人的比例) $(a+c)/N$: 特征罹患率 $a/(a+b)$: 阳性试验的预计值 $d/(c+d)$: 阴性试验的预计值 $b/(a+b)$: 阳性试验结果中假阳性比例(相对假阳性) $b/(b+d)$: 在无特征人群中假阳性比例(绝对假阳性) $c/(c+d)$: 阴性试验结果中假阴性比例(相对假阴性) $c/(a+c)$: 在有特征存在的哪些人中假阴性比例(绝对假阴性)			

牛结核病的重要性在美国早已认识，实施筛选出被感染的牛的严格规划。根据阳性的结核菌素皮肤试验，作出屠宰动物的决定。随着根除规划的进展，注意到没有发现结核病变的结核菌素阳性牛比例的增加^[67~69]。这些观察指出结核菌素阳性试验结果的预计值对患病情况的可信性的初步认识：Hastings 认为当反应者的患病率降低时，没有病变阳性反应者的频度增加（图 12）^[68]，该结果以环境分支杆菌存在所致反应来解释。

人类结核菌素和剂量的标准化

过一段时间之后，认识到人的结核菌素皮肤试验与兽医学有类似的问题。为了增加特异性，试图使结核菌素纯化，因为发现应用的制剂（旧结核菌素）由于生产技术含有不同数量比例的各种蛋白质。结核菌素的纯化和建立国际化的机构要归功于 Florence Seibert^[70~72]。她生产的结核菌素于 1951 年世界卫生组织（WHO）推荐为国际标准^[73]，Lot No. 49608 结核菌素纯蛋白衍化物（PPD）为国际标准，称为 PPD-S（S 表示“标准”）或 PPD-M（M 表示“哺乳动物”）^[74]。

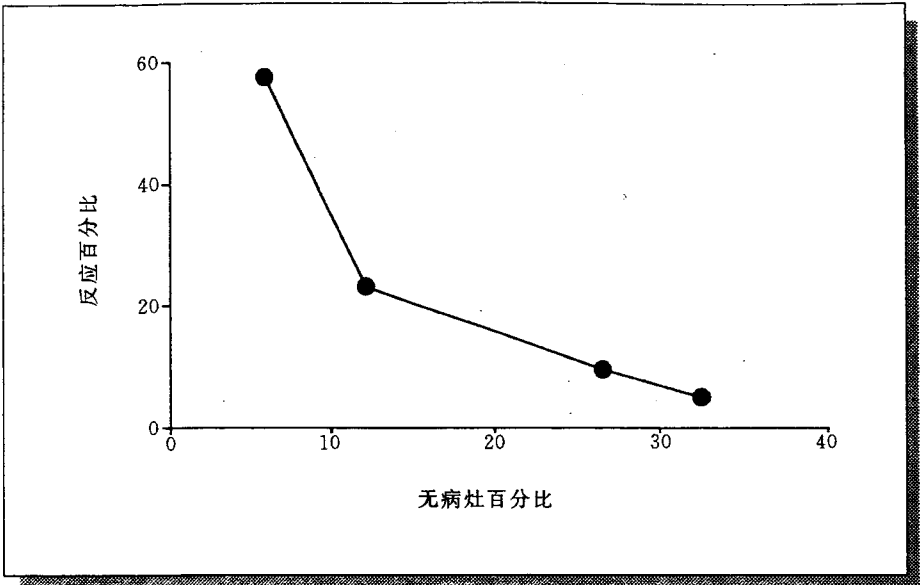


图 12. 结核菌素阳性牛的患病率和尸解未发现病灶的频度之间的关系，资料来自 [68]。

结核菌素的国际单位定义为在 0.000028 mg 的标准制剂中所含有的生物学活性，Lot 49608 由 0.00002 mg PPD 和 0.000008 mg 盐组成。一部分保存在丹麦哥本哈根 Statens 血清研究院，以冻干形式分配在 500 000 单位容积中。为销售所生产的每一新结核菌素应当在豚鼠中按标准进行校准。

因为敏感性和特异性是相互依赖的，敏感性的获益被特异性的丢失所抵销，反之亦然。在已经提供的标准化方法（皮内技术）和标准化结核菌素 PPD 情况下确定最佳剂量是必要的。根据是否与结核病人有接触史将人分组，随后接受不断增加剂量的结核菌素，计算累积反应比例（图 13）^[75]，有接触史的人对相对小剂量结核菌素有反应和在给予一定剂量后他们的反应性没有明显增加。相反，没有接触史的人仅仅有小的比例人对小剂量结核菌素有反应，但较大剂量能激发反应。

更加确信在健康儿童和结核病人中反应频度是显示不同的^[35]。儿童选自美国俄亥俄州孤儿院，儿童接触结核病机会是少的，结核病人组包括确诊为结核病但不是危重病人。几乎每一个结核病人对 1/10000mg 结核菌素 PPD-S 呈阳性反应，而仅有 20% 没有接触的儿童由于那个地区常见的环境分支杆菌而引起交叉反应（图 14）^[75]。

这些结果在另一研究中获得证明^[77]，对高于 PPD-S 5TU（表示结核菌素单位）标准剂量的相对反应率，有接触史的人比没有接触史的要大的多（图 15）。从这些研究所获得的结论为：在敏感性和特异性之间达到最好平衡的剂量是 5TU PPD-S。

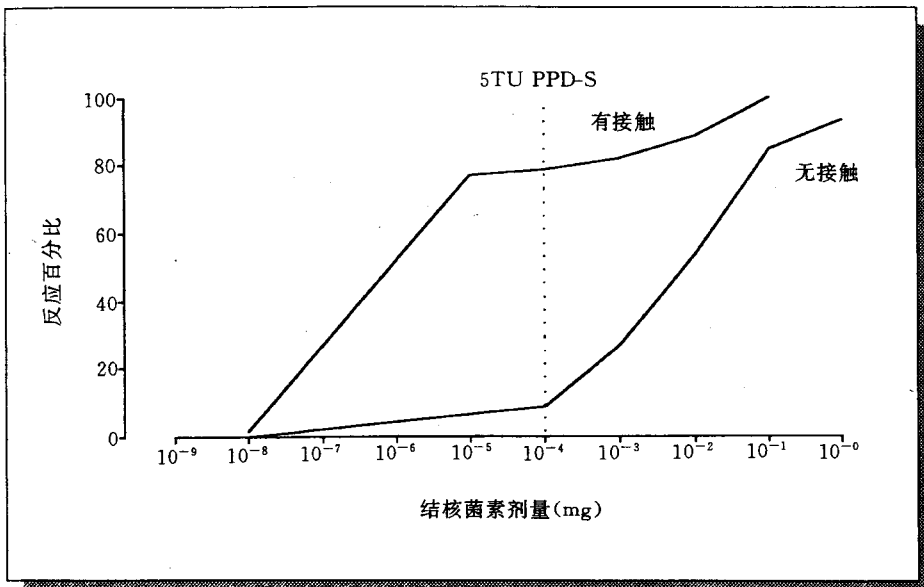


图 13. 对不断增加剂量的结核菌素反应的累计频度, 根据同结核病人接触史分组, 资料来自 [75]。

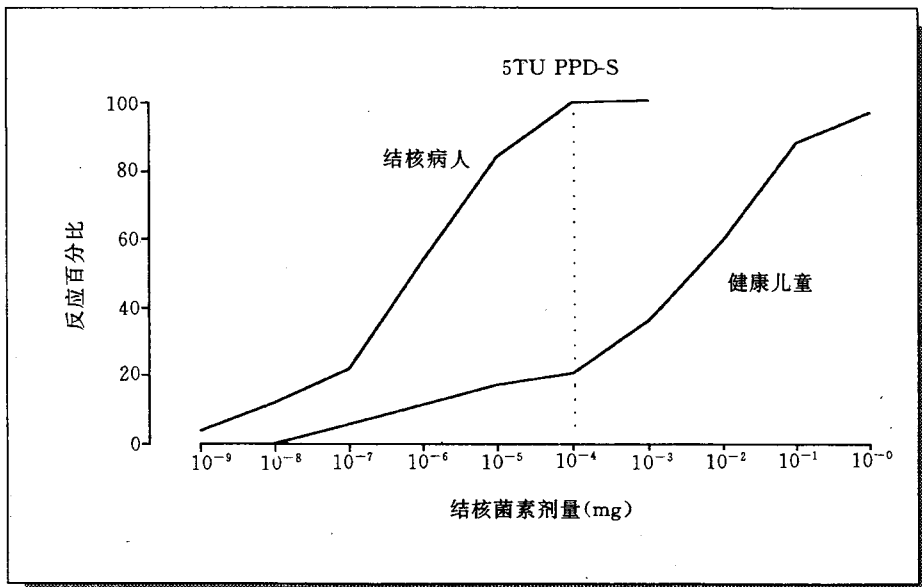


图 14. 健康儿童和结核病人中对不断增加剂量的结核菌素反应的累计频度, 资料来自 [75]。

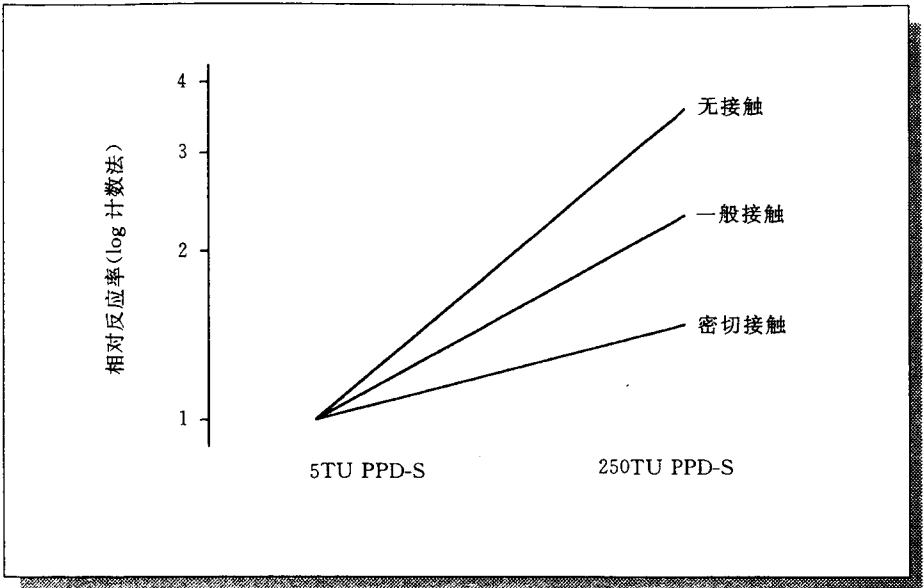


图 15. 根据接触史, 对高于标准结素剂量的相对反应率, 资料来自 [77]。

1955年, 丹麦哥本哈根的 Statens 血清研究院根据儿童基金会 (UNICEF) 的要求同意生产大批结核菌素供国际上使用, 称为结核菌素 PPD RT 23^[78,79], 稳定剂吐温 (Tween) 80 加入到结核菌素, 使其效力增加大约结核菌素 PPD-S 的两倍。在随后美国的研究中进行了 5TU 结核菌素 PPD-S 和不同剂量的结核菌素 PPD RT 23 的比较^[80], 这个研究显示在高结核感染率和低环境分支杆菌感染率的健康爱斯基摩人儿童中 2TU 结核菌素 PPD RT 23 和 5TU 结核菌素 PPD-S 的皮肤试验反应大小的分布呈相似的结果 (图 16), 美国海军新兵中在相对低的结核感染率和相对高的环境分支杆菌感染率情况下两个剂量也得出类似的结果, 然而, 作者注意到在来自东南地区的新兵中, 2TU 结核菌素 PPD RT 23 显示有相当大比例 (40%) 为中间大小反应的人 (6mm 和以上)。这指出在特别高的环境分支杆菌感染地区结核菌素 PPD RT 23 的特异性较低。

在标准结核菌素剂量下结核菌素皮肤试验特异性的差异

尽管使用标准化的技术 (皮内技术) 和标准化剂量 (5TU 结核菌素 PPD-S), 经常能在同一国家内观察到反应大小分布有很大差异^[81]。在美国明尼苏达和北卡罗来纳的调查是一个例证 (图 17)^[82], 在明尼苏达各年龄组的感染与非感染容易清楚地区分开, 而在北卡罗来纳则困难得多。

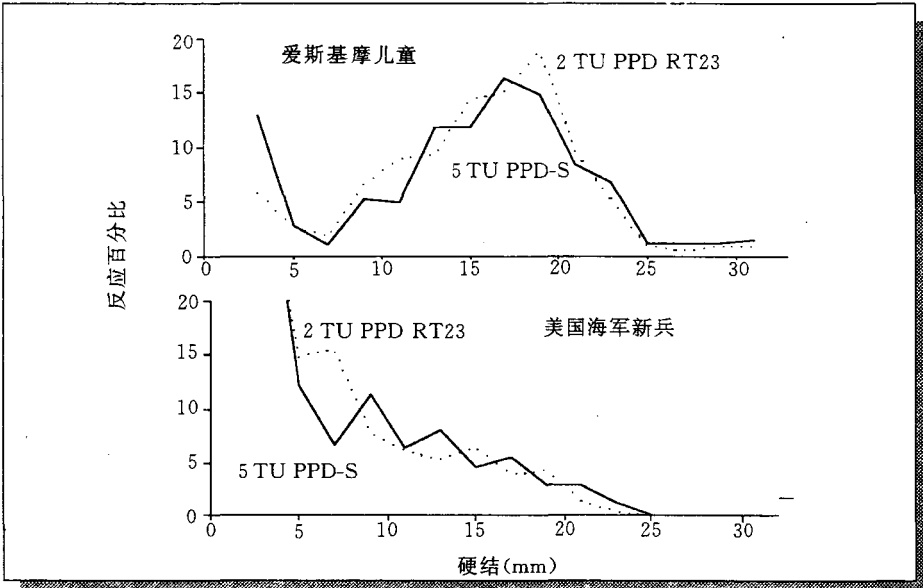


图 16. 在爱斯基摩儿童和美国海军新兵中对 5TU 结素 PPD-S (实线) 和 2TU 结素 PPD RT23 (虚线) 结核菌素皮肤试验反应大小的频度分布, 图经 WHO 同意, 来自 [80]。

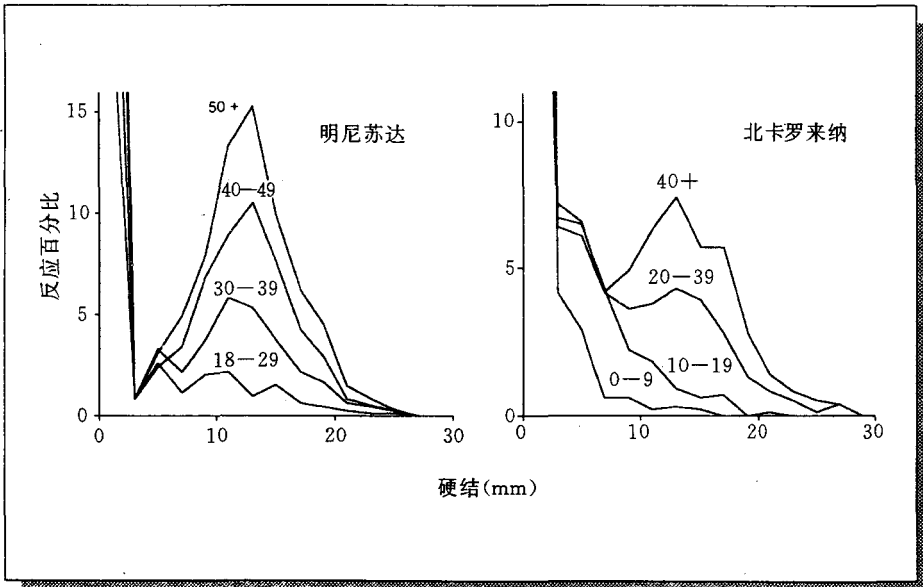


图 17. 在美国明尼苏达和北卡罗来纳, 结核菌素皮肤试验结果按年龄的频度分布图, 经欧洲呼吸学会杂志社同意, 来自 [82]。

1958~1965 年在美国海军新兵中进行了最大规模的结核菌素调查，大约有 700 000 新兵受试^[76]。作为研究的一部分，5 544 名结核病人组也进行了 5TU 结核菌素 PPD-S 试验，在这些病人中的反应非常接近常态分布。高峰频度大约在 16mm 到 17mm (图 18)。在较早 WHO 主办的采用类似方法在结核病人中所进行的结核菌素调查发现结核病人反应呈类似常态分布的结果^[83]。在美国海军新兵研究中询问他们以前是否接触结核病人，在肯定或否定接触史的各自组中结核菌素皮肤试验反应的分布显示在图 19 中^[76]。没有接触史的新兵数约为 400 000 人，有接触史的新兵是 10 000 余人，这些资料是作出结论非常有力的依据，两组间的差别是惊人的，尤其是不知道接触史的哪些人的分布说明已感染的哪些人 (尽管否定接触史) 与没有感染的哪些人分开是不可能的。

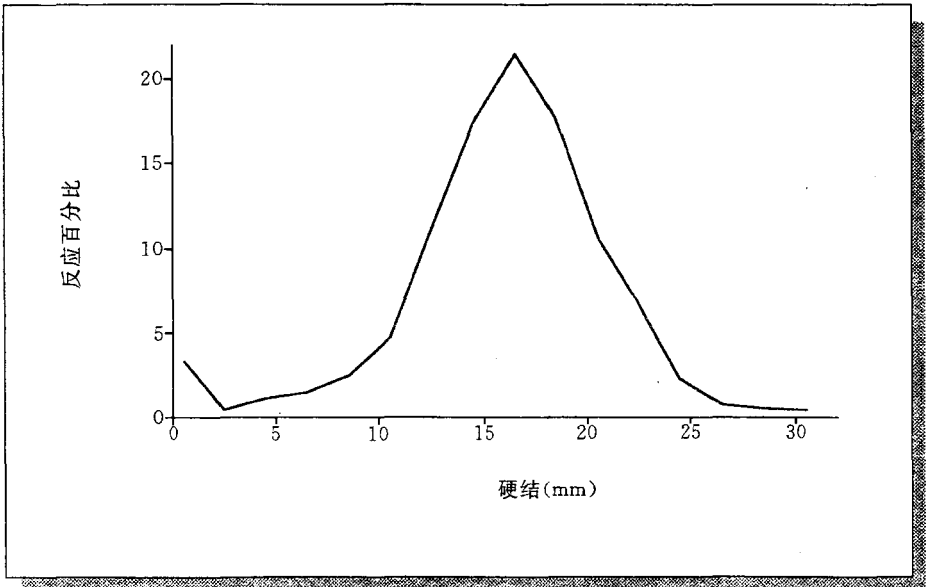


图 18. 在美国 5544 名结核病人中结核菌素皮肤试验结果 (5 TU PPD-S) 的频度分布, 图经美国胸科学会和
美国肺科协会同意, 来自 [76]。

作为计划的一部分, 约有 300 000 名曾居住在一个县 (美国有 3 000 个以上县) 的白人男性新兵也进行了结核菌素 PPD-B 的试验。这种复合抗原 (从环境分支杆菌获得的复合抗原现今命名为 “sensitins”^[84~88] 首先在美国佐治亚洲罗马市的 Battey 医院由胞内分支杆菌株分离的制剂。新兵对从环境分支杆菌获得的 “sensitin” 的反应频度显示反应大小的分布有明显的地理差异 (图 20)^[76]。

结核菌素皮肤试验的同样硬结直径能够表示结核感染的不同机率, 取决于当地的

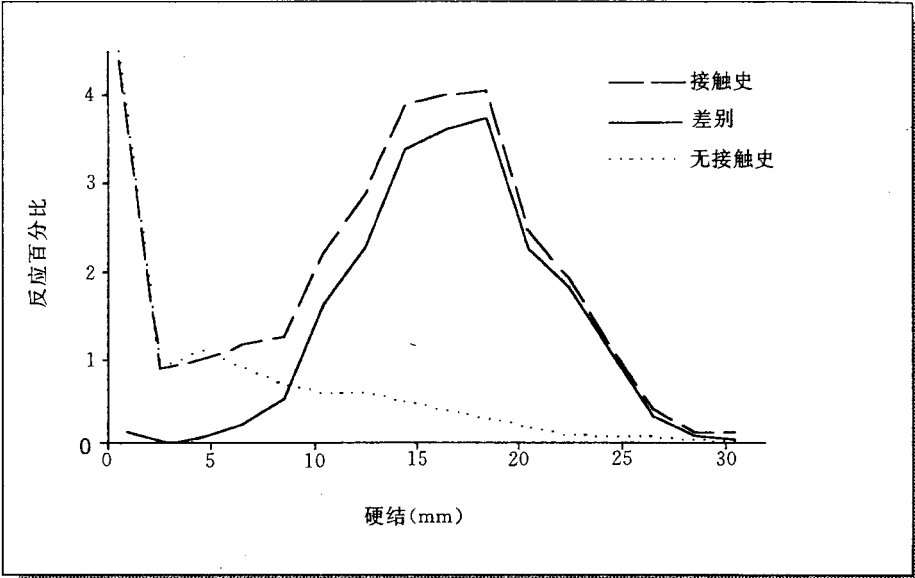


图 19. 美国海军新兵中有接触史（破折线）和没有接触史（虚线）对结素皮试结果（STU PPD-S）的频度分布，实线表示两组间的差异。图经美国胸科学会和美国肺科协会同意，来自 [76]。

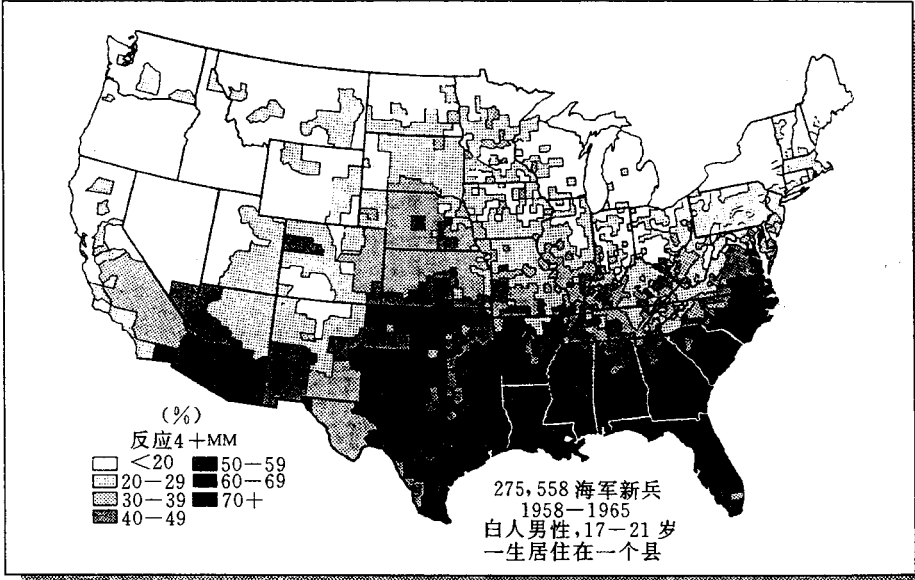


图 20. 居住在一个县，按出生县分的美国海军白人对 PPD-B 的反应频度（按最初县）。图经美国胸科学会和美国肺科协会同意。来自 [76]。

情况。Rust 和 Thomas 应用美国海军新兵资料作为典范例证，有结核病接触史比没有接触史的人结核感染的可能性明显增加（图 21），例如以 10mm 大小的硬结为准，对有结核病接触史的人，结核感染可能性在 70% 以上，而没有接触史的人同样大小硬结，结核感染可能性仅为 10%。这个研究表明，如果试验的特异性和被调查对象的感染率是低的，阳性试验结果的预计值是有限度的。对有接触史的人的试验结果与没有接触史的人比较是提高了预期结核感染率，它增加阳性试验的预计值（当阳性反应时能正确地区别感染与非感染）。

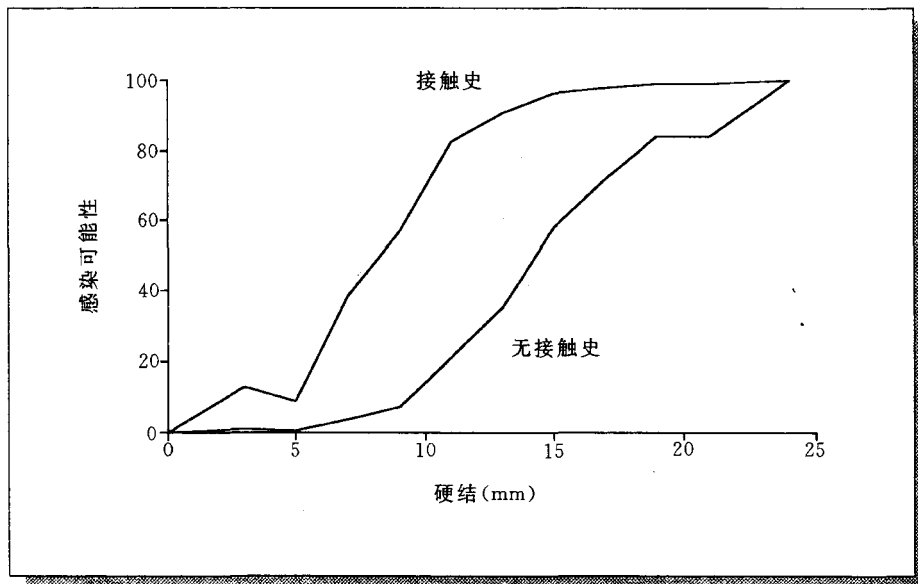


图 21. 感染结核分支杆菌的机率与结核菌素反应直径大小和接触史，资料来自 [89]。

结核菌素皮肤试验的特异性在世界不同的地区是不可预计的，因为引起交叉反应的环境分支杆菌的存在有很大差异。例如，在吉布提结核菌素 PPD 的交叉反应是很少的（图 22，资料由 Dr. Arnaud Trebucq, IUATLD 提供），这种情况下即使将反应在 0 mm 以上都考虑为结核分支杆菌感染，错误也是极小的。相反，来自坦桑尼亚一个大的结核菌素皮肤试验调查显示，众多的反应是在 10 mm 硬结以下和认为他们是由隐藏的结核感染所致^[90]。1975 年韩国调查结果出现中间型的图象^[91]。在 10 至 14 岁的男孩中能够清楚的观察到反应大小对分图形（图 23）^[91]，硬结为 5 mm 到 9 mm 的反应者相当少和硬结在 10 mm 或以上考虑为感染，误判可能是非常少。能否区分感染和非感染的人很大程度上决定于通常引起较小反应的环境分支杆菌感染率的比值，对结核感染率通常是较大的反应。这个比值可以随时间而变化，使区别感染和非感染之间有些困难。在韩国的两个调查中就是例证，一个在 1965 年进行，另一个在

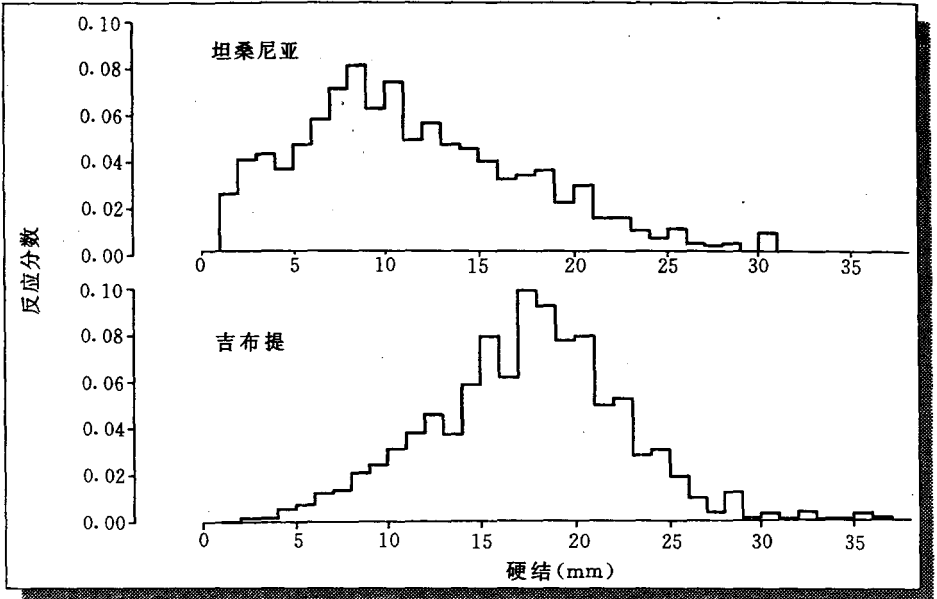


图 22. 在吉布提和坦桑尼亚对结核菌素2TU PPD RT23 皮肤试验反应大小的比较, 反应为0mm被除外, 资料来自坦桑尼亚 [90] 和吉布提: Trebucq A, IUATLD。

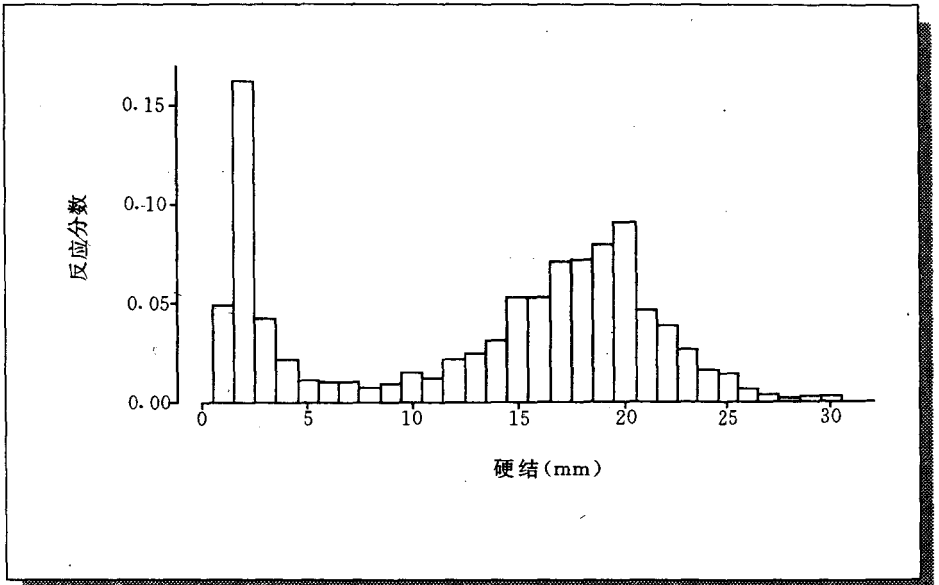


图 23. 韩国1975年对结核菌素皮肤试验反应大小的分布, 反应为0mm被除外, 资料来自 [91]。

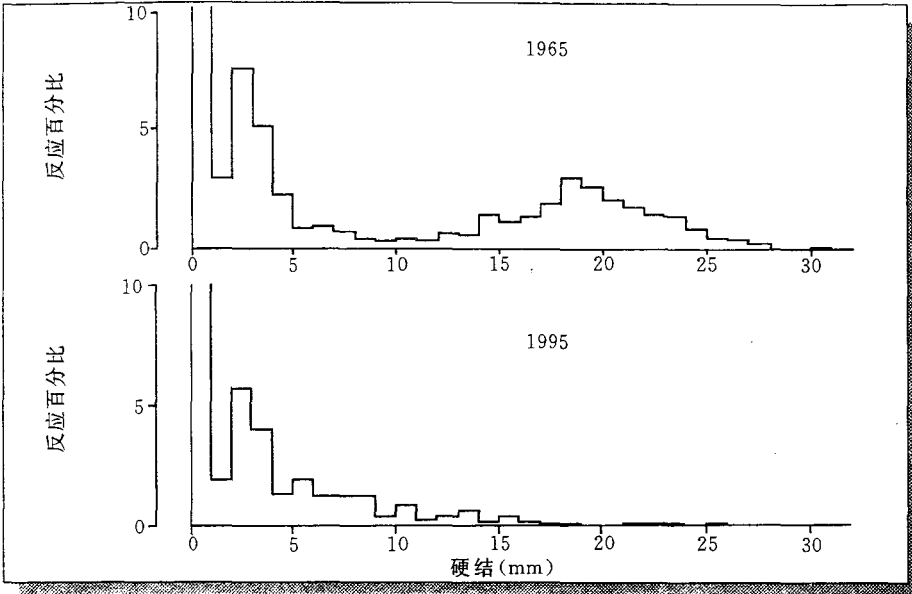


图 24. 韩国1965和1995两次调查结果, 对结核菌素 1TU PPD RT23 皮肤试验反应大小的分布, 资料来自 [93, 94]。

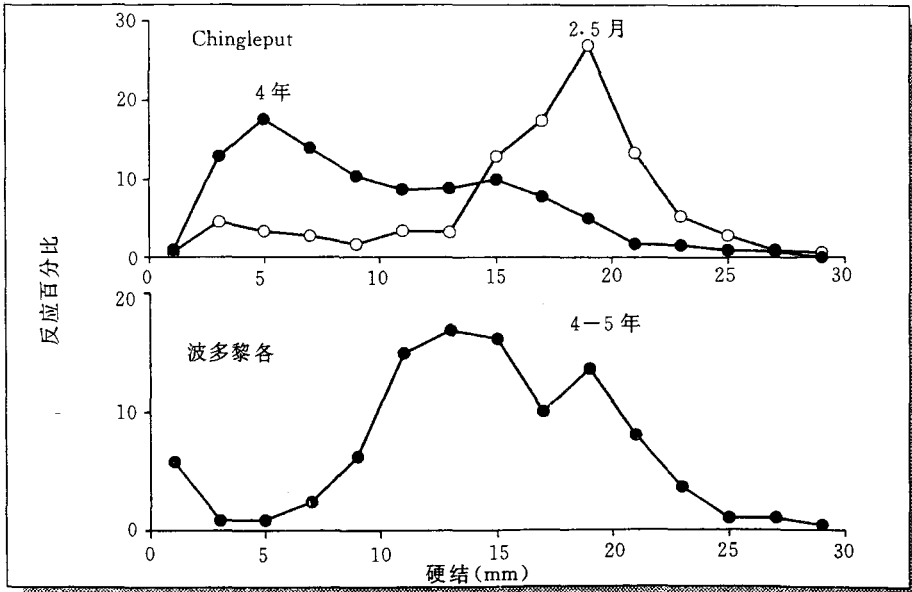


图 25. 印度 Chingleput 接种 BCG 后 2.5 个月和 4 年及波多黎各接种 BCG 后 4 至 5 年结核菌素皮肤试验反应大小的分布, 图经印度医学研究委员会同意, 来自 [96] 和美国公共卫生学会同意, 来自 [97]。

1995年(图24)^[92-94]。1965年区分结核分支杆菌感染的人和非结核杆菌感染是简单的。至1995年结核分支杆菌感染率明显下降,区分就更加困难,由于那时两者之间区域占据反应的大部分。

卡介苗(BCG)接种导致结核菌素不同程度的敏感性^[95],BCG接种的最大试验在印度 Chingleput 进行^[96],这个试验也提供了接种后结核菌素敏感性的随访资料,在小于5岁的儿童是接种后2.5个月和4年对结核菌素反应大小的分布显示在图25。在接种后短期内反应的分布是不能与结核分支杆菌自然感染相区分。在几年内移至左边,但仍有相当大的比例儿童显示大的反应。BCG接种对结核菌素皮肤试验结果的影响明显地与接种后的推移时间有关。在波多黎各,BCG接种后4至5年结核菌素皮肤试验显示相当小的消退(图25)^[97],这时儿童的年龄是在1和18岁之间。在 Chingleput,使用的是BCG 1331株(巴黎株)和1173 P(哥本哈根株),在波多黎各使用的是Birkhaug-Albany株。接种后对结核菌素敏感性的差异不仅同菌株^[95]而且也与接种年龄和接种后推移的时间有关^[96]。

存在环境分支杆菌所致交叉反应的情况下确定结核感染率的方法

在存在环境分支杆菌所致交叉反应情况下确定结核感染率问题概要见图26^[98]。

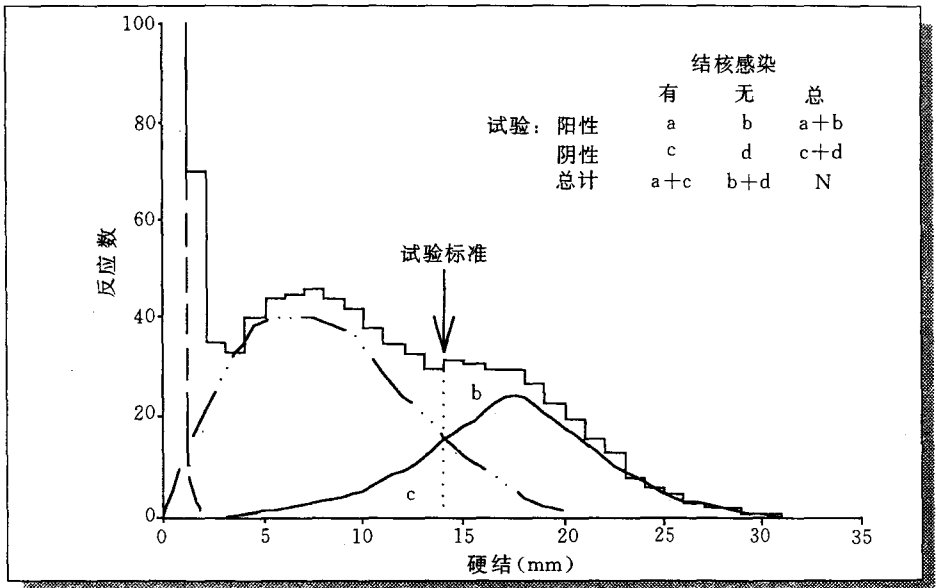


图26. 存在非特异性反应情况下结核菌素皮试反应大小的组合分布模型,可以归为至少三种分布,感染结核分支杆菌者的分布(实线),感染非结核分支杆菌者的分布(破折线)和没有感染者的分布(从0mm至2mm延伸的破折线)。图经 Churchill Livingstone 同意,来自 [98]。

选择试验人群的任何某比例分开点都是错误分类的。移向左边即移向较低的分点，减少了已感染的那些人中假阴性的比例而增加了敏感性，但由于增加了没有感染人假阳性的比例而减少了特异性。移向右边即移向较高的分点，出现相反的情况。只有掌握试验的敏感性和特异性，才有可能确定感染率。显然结核菌素试验的敏感性能很好的显示其特征，但试验的特异性在很大程度上仍不能预计。

以任意的分开点确定感染的存在与否，诸如 10mm，14mm，18mm 或以上硬结，在一定环境下可以适用，但在另一环境下并不合适。

1957 年在坦桑尼亚本土的结核菌素试验调查中，在该国东南部不同地区中非特异敏感反应的频度有相当大的差异^[99]，而且假定非特异反应没有超过 14mm 硬结。在这样的假定下这个分开点（依据几乎没有交叉反应地区）的敏感性是 82%，即 18% 感染的人在这个分开点被漏掉。为此，感染率最后的确定是反应 $\geq 14\text{mm}$ 的人数被 0.82 除，以计算出丢失的敏感者，该文提出这个方法取决于试验的分开点特异性是 100% 的假设，该假设没有被以后坦桑尼亚进行的更大得多的调查结果所证实^[90]。

结核菌素皮肤试验的敏感性比其特异性更好确定，类似情况是在结核病人中^[76..83]和在少有环境分支杆菌影响地区的健康人中反应大小接近常态分布（Djibouti 调查）。在这样地区中，高峰出现在 16mm 到 19mm^[81]。这可应用所谓镜像技术^[100]。这个方法是假设大于高峰的反应人数与低于高峰反应人数是相等的。感染人数的计算

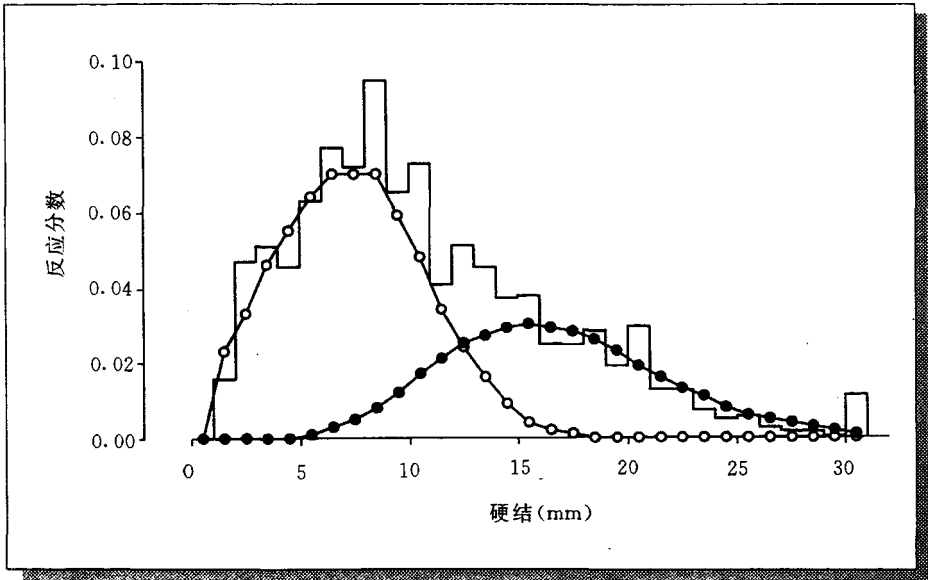


图 27. 坦桑尼亚结核调查提供的混合模型^[90]。直方图代表记录的硬结。来自对环境分支杆菌（空点线）和结核分支杆菌（实点线）敏感性结果的分布，未出版资料（Neuenschwander BE, Zwahlen M, Rieder HL）。

是2倍大于高峰的人数加当地高峰反应的差值。同时该假设是该直径的特异性是100%，并须与14mm做一些调整。然而，该方法还存在一系列的问题，首先大量资料被丢失，第二确定高峰数据是不容易的，坦桑尼亚的调查是一个例子。而且选择确切的当地的高峰值是很重要的，因为计算感染率对当地的高峰值是敏感的^[98]。

某些地区的情况在确定感染率中存在的问题好似是不可克服的，但在另外情况下这些问题是次要的。为了对常见的混合分布估计二个限定分布的表现，统计学家提出称之为混合分析法是一个有吸引力的方法^[101]，用可观察到的合成分布评价两个限定分布，为了对结核菌素皮试调查采用混合分析法而进行了预试。坦桑尼亚调查的实例显示在图27 (Neuenschwander BE, Zwahlen M, Rieder HL, 未发表资料)，以统计学和计算学评价该方法还需要较多结核菌素试验调查的解释，因为结核菌素皮试调查中存在来自环境分支杆菌和/或BCG接种的重要影响。

感染率

按年龄和性别的感染率

尽管在结核菌素皮肤试验调查的解释中需要慎重，但大量能够明确解释的资料还是可以获得的。

当感染率较高时，结核菌素皮肤试验的预计值大大改善，如来自工业化国家的早

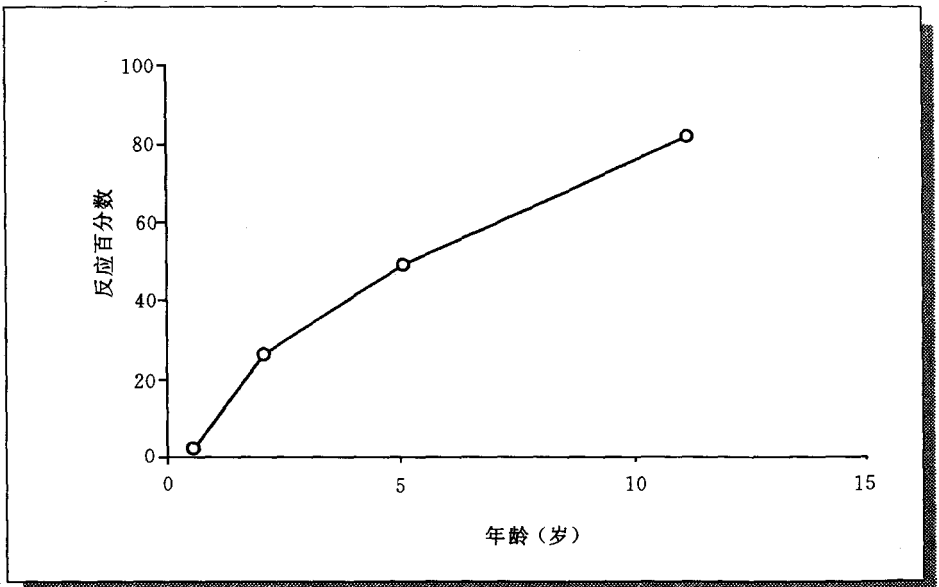


图28. 儿童特定年龄结核感染率，法国巴黎1910，资料来自 [61]。

期调查和来自目前高结核感染率国家的调查结果是特别有意义的。

Mantoux 首先进行特定年龄, 在法国巴黎健康儿童中应用皮内技术 (旧结核菌素) 进行结核感染率调查^[61], 图 28 显示 5 岁儿童大约一半已经感染了结核分支杆菌, 图 29 和 30 分别显示丹麦^[102]和印度^[103]按不同性别的特定年龄结核感染率。在两个国家中儿童男、女感染率的增加是很接近的。但在学龄儿童后男性比女性增加更为迅速。在丹麦成人男性和女性感染率的差异是显著的, 在印度则更大。这很好显示在两次调查的特定年龄感染率的男女之比 (图 31)^[102,103]。

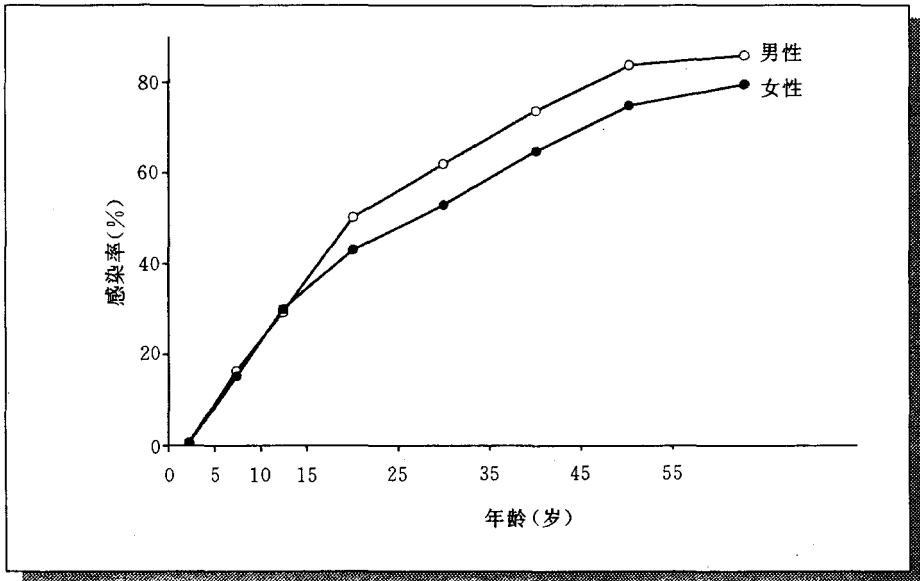


图 29. 结核感染年龄和性别专率, 丹麦, 1950—1952, 资料来自 [102]。

工业化国家的特定年龄感染率在本世纪有明显下降, 如瑞典 (图 32)^[104,107] 在 1920 年, 年龄在 20 岁的人实际上都感染了结核分支杆菌, 到 1978 年, 20 岁感染的比例下降到 10%。类似情况在中等收入国家的韩国, 反应在 10mm 或以上的特定年龄感染率从 1965 年到 1995 年间迅速下降 (图 33)^[91,93,108,109]。

感染率和人口密度

因为农村和城市地区人口密度不同, 接触机会和感染的危险性存在差异, 无疑农村地区和城市感染率不同。城市比农村有较高的结核感染率, 如在韩国 (图 34), 而在桑给巴尔则更为明显 (图 35)^[110]。

结核感染和社会经济指标

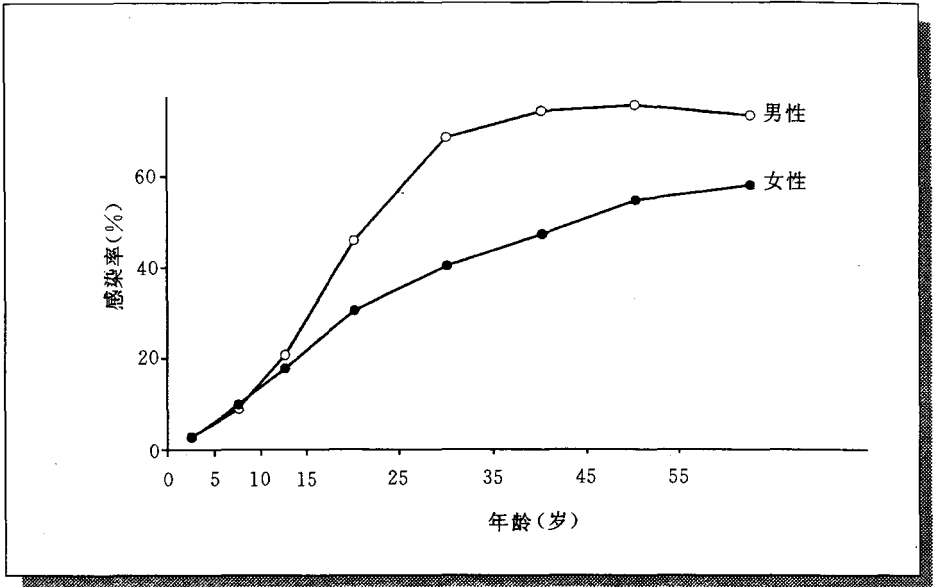


图 30. 结核感染年龄和性别专率，印度，1961—1962，资料来自 [103]。

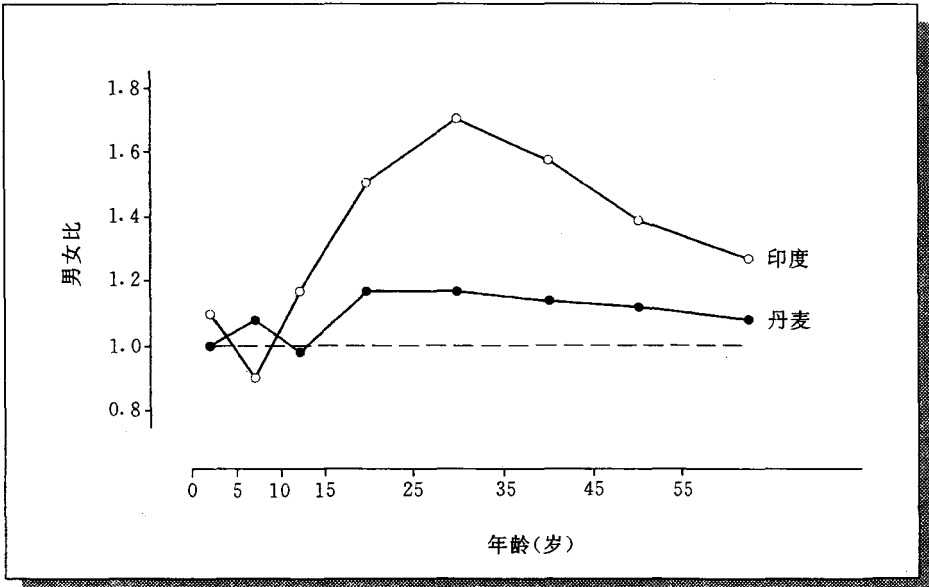


图 31. 丹麦和印度结核感染年龄专率的男女比，资料来自 [102] 和 [103]。

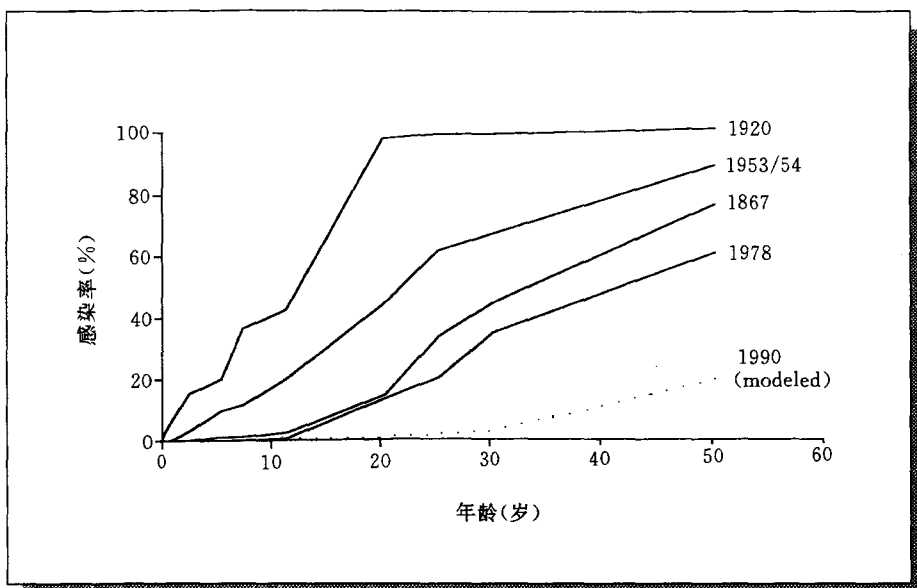


图 32. 瑞士1920—1993 结核感染年龄专率, 资料来自 [104, 104-107]。

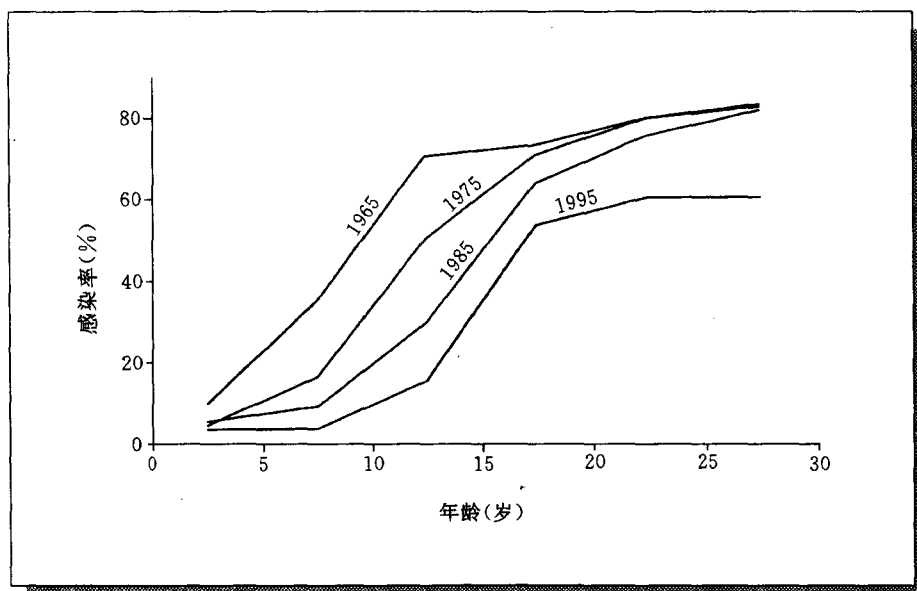


图 33. 韩国1965—1995 结核感染年龄专率, 资料来自 [91. 93. 94. 108. 109]。

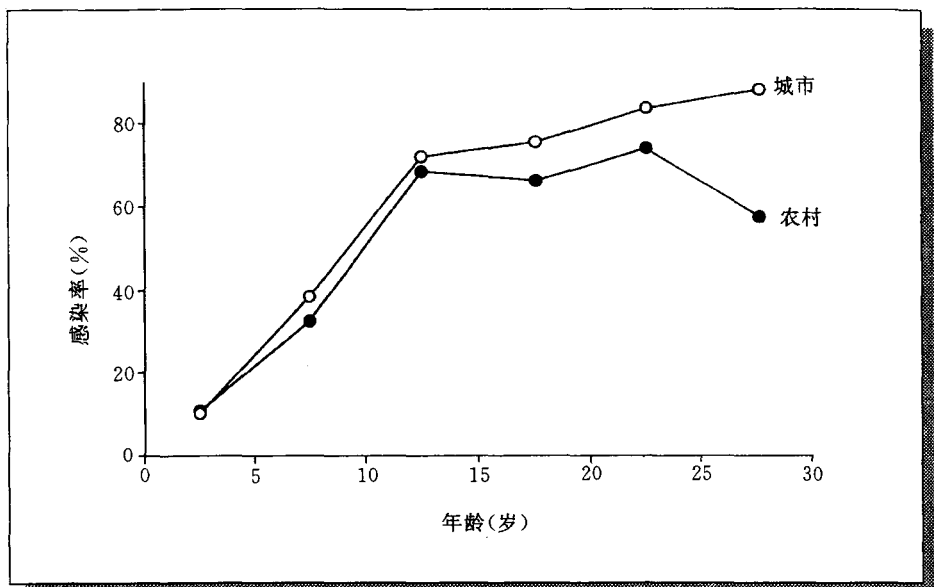


图 34. 韩国农村和城市结核感染年龄专率 (结素试验硬结 $\geq 10\text{mm}$), 1965. 资料来自 [93].

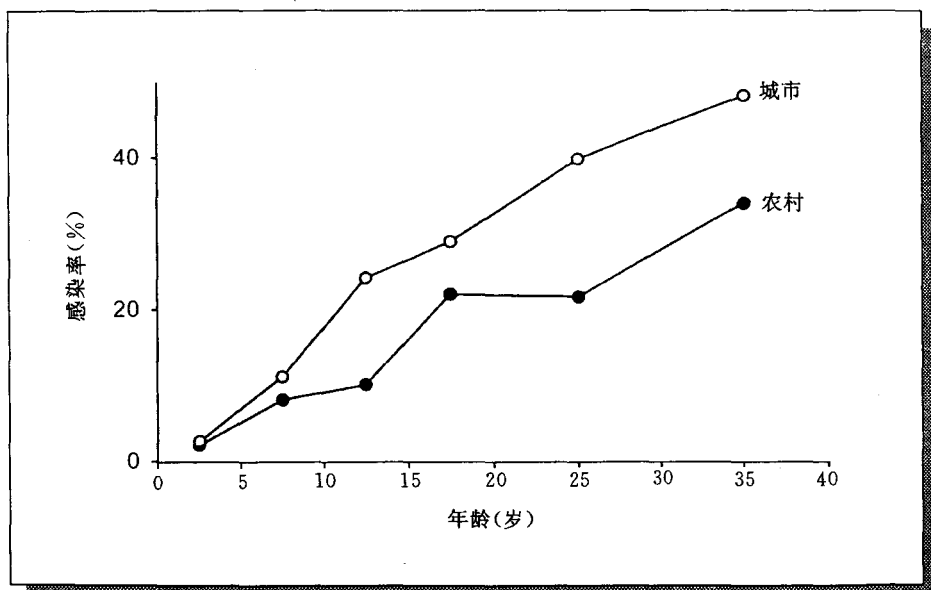


图 35. 桑巴尔城市和农村地区结核感染年龄专率 (反应仅为结素试验硬结 $\geq 16\text{mm}$), 1961. 资料来自 [110].

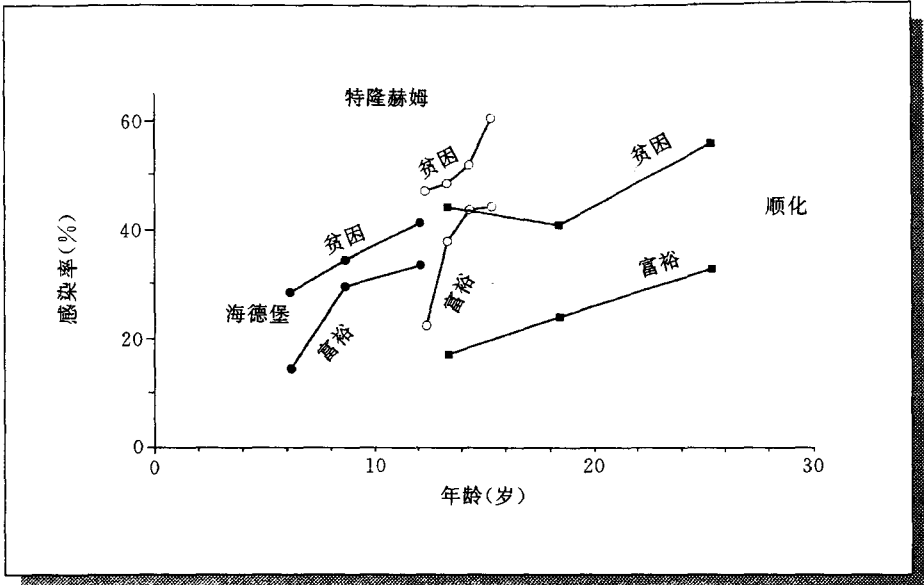


图 36. 三个国家结核感染年龄专率。调查自 1910 至 1920 年在海德堡 (德国), 特隆赫姆 (挪威) 和顺化 (越南) 按社会经济状况, 图经英国医学研究委员会同意资料来自 [111]。

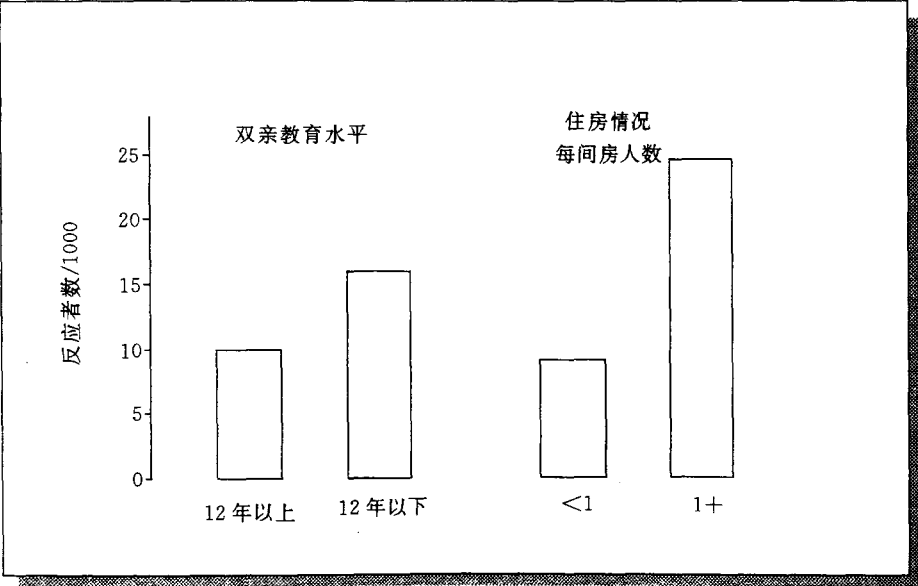


图 37. 华盛顿州中学生中根据双亲教育水平和住房情况的结素皮试反应的频度, 美国, 1963, 资料来自 [112]。

感染率的差异不仅表现在人群中的性别和年龄,同样也表现在人群中不同社会经济阶层。20世纪早期首次进行这个研究,D'Arcy Hart 概述了在挪威的特隆赫姆,德国的海德堡和越南的顺化所做的三个研究(图 36)^[111],富裕人群和较贫穷人群间的特定年龄结核感染率有实质性的差别,值得注意的是这些差别比国家间的差别更大。

Kuemmerer 和 Comstock 根据双亲的教育水平和住房情况调查了美国华盛顿县的高年级中学生感染率的差异(图 37)^[112]。拥挤是结核菌素皮肤试验反应高的非常重要的预测指标。

预测流行病学: 年感染率模型

测量结核杆菌感染的发生率实际上是不可能的,需要重复试验大数量的个体,并由于对同一个体的重复试验所产生复强反应^[112](导致连续的较大的反应)和复原(导致较小或阴性反应)^[114~116]造成试验结果解释的困难^[117]。另外,也存在与试验操作特点有关的问题。由于这些原因,通常是采用测量某年龄的感染率,然后用代数学从这个感染率推算出平均年的感染机率(平均年感染率),平均年感染率的计算是相当明确的,计算是以平均年避免感染机率为基础。从感染率来推算年感染率概括在表 2 中,例如,如果年感染率是每年 10%,那么 90%的儿童在第一年中将免于感染,接着,90%中的 90%即 81%,在第二年末仍将免于感染,81%中的 90%即 72.9%,在他们的第三个生日时将仍然没有感染等等,这是从感染率推算年感染率的原理,下面有更多资料详细阐述。

从感染率推算年感染率

假设结核分支杆菌感染率已经令人满意的获得,结核菌素皮肤试验调查分析的重点是估算平均年感染率。年感染率系指在特定日历时间 $b+x$ 的感染危险性, b 表示调查中队列出生的日历时间, x 是 0 和 a 之间的数,在实施调查时 a 是在日历时间 $b+a$ 队列的年龄。没有从系列调查结果中推论就不能精确知道什么日历时间存在这个感染危险性^[118,119],因为感染的危险在整个日历时间中可以变化,如果仅是来自单个调查所获得的资料, x 是接近于队列出生年和实施调查年之间的中间位置^[119,120]。

$$R_{b+a/2} \approx 1 - (1 - P_{b+a})^{1/a}$$

$R_{b+a/2}$ 表示队列出生年和调查年间日历时间中间年的感染率, P_{b+a} 为调查时的感染率,年感染率和感染率均以分数表示,这样,在 10.5 岁年龄儿童中在调查的中间感染率是 10.0% (例如假设是在 1997.6 末,即 1997.5) 那么年感染率是:

$$R_{1997.25} \approx 1 - (1 - 0.1)^{1/10.5} = 0.010$$

即在接近 1992 年 3 月末的日历时间年感染率为 1%。

表 2 平均年感染率的推算

b = 队列出生的日历年		
a = 在实施调查日历时间的队列年龄		
P_{a+b} = 调查时队列感染率		
R = 日历时间 b 和日历时间 a + b 之间的平均年感染率		
NB: 所有计算必须以避免感染的机率为基础		
出生:	$1 - P_b$	= 1
年龄 = 1:	$1 - P_{b+1}$	= $1 (1 - R)_1$
年龄 = 2:	$1 - P_{b+2}$	= $1 (1 - R)_1 (1 - R)_2$
...		
年龄 = a:	$1 - P_{b+a}$	= $1 (1 - R)_1 (1 - R)_2 \cdots (1 - R)_a$
	$1 - P_{b+a}$	= $(1 - R)^a$
	$(1 - P_{b+a})^{1/a}$	= $(1 - R)$
	R	= $1 - (1 - P_{b+a})^{1/a}$

即使相隔几年连续的调查也不一定能提供年感染率变化的资料，例如，如果在 1988 年较早进行的调查已经提供了 1.0% 估算的平均年感染率（大约日历时间 1983），直到 1997 年第二次调查时整个日历时间年感染率不一定仍然不变化。在第二队列出生后的头几年中年感染率的减少例如可以由于发现和治愈传染性病例的实施有效规程所致的结果。但是传染性病例数可以因为在结核感染的人群中 HIV 感染流行的增加而开始增多，导致传播的增加和人群中新感染危险的增加。起初下降所得到的效果和由于新感染危险性的增加而使二次调查间测得类似的感染率。只有系列的评价才能确定趋势，因为结核菌素调查由于其固有特性不可能检出人群中感染率的短期变化。为了节省资源。调查的间隔应当足够大。

年感染率趋势

在确定流行病学动态时，年感染率随时间推移（倾斜参数）的变化比时点（截距参数）的年感染率更为重要，如果观察欧洲所发生的变化是显而易见的。首先由荷兰 Styblo, Sutherland 和结核病监测研究中心的合作者对欧洲进行的年感染率世纪趋势的分析^[118,119,121]。

Styblo 等认为年感染率的日历年变化在结核病流行变化期间是最重要的。即使年感染率起初是非常高，如能够达到有规律的下降，队列效应将是非常巨大的。队列效应表示：在某一日历年出生者组（出生队列）是接着发生在较低年感染率的出生队列（在随后的日历年出生），而在同一时间，人群中最年老出生队列的人经历最高的年感染率和获得最大的感染率被移向死亡。当年感染率年平均下降 5% 时，10 年内年感染

率将减少到开始值的 60%，这样新出生一代成为感染者的比例就相当低。换言之，这种效应类似复合利益，但如果年感染率下降发生方向变化，随着时间推移，在这种情况下感染水平相继下降的队列将替代老的出生队列。Styblo^[122]根据荷兰获得的一系列长期年感染率返回推算特定队列感染专率，如果没有大的变化发生，可应用荷兰资料估计将来的感染变化过程。一旦年感染率开始降低将能够看到发生的迅速变化，即使是适度的也会如此。

本世纪初年感染率是如此之高，到成年时代尚未被感染是不大可能的，荷兰和多数欧洲国家很相似，年感染率为 10% 或以上，不同国家的比较显示在（图 38）^[107, 119, 121~125]。所有国家下降的倾斜度是平行的，平均年下降在 10~12%。而 15 至 20 年之后，不同国家并未达到类同的水平。这与率的下降相比是次要的，例如，荷兰年感染率的下降是大约由 1910 年的每 100 人口的 10 下降至 1990 年的每 10 万人口的 10 以下。

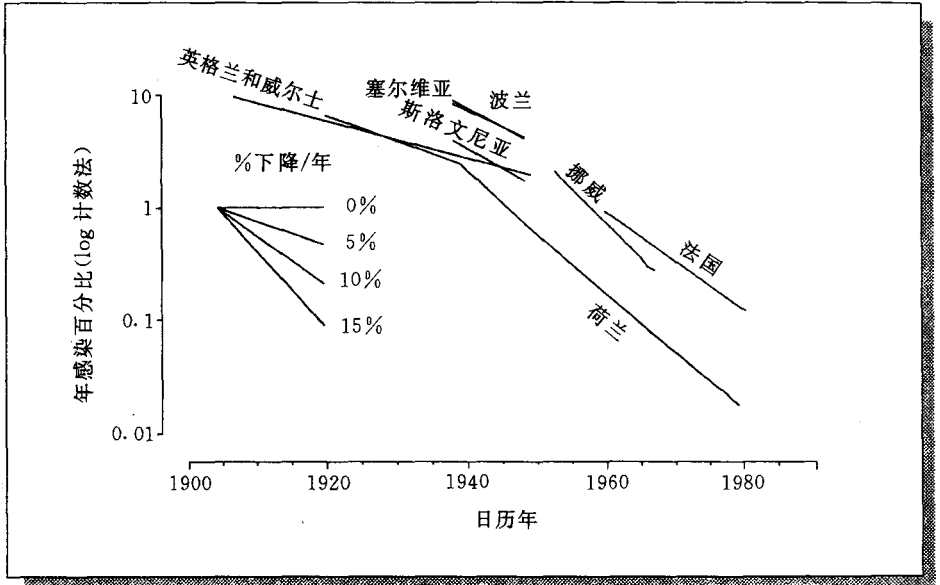


图 38. 部分欧洲国家年感染率的世纪趋势。资料来自 [107. 118. 121-125]

Cauthen 和合作者根据低收入国家结核菌素皮肤试验调查，分析了平均年感染率的趋势^[120]。最近年感染率的估算概要显示地区和国家间有很大差别（图 39）^[120]，WHO 在非洲地区的分析结果概括在（图 40），WHO 在地中海地区显示在（图 41）和 WHO 在东南亚地区显示在（图 42）。WHO 在非洲地区可获得资料的所有国家中年递降率低于 5%，在东部地中海地区平均年递降率在 5~10% 之间，在东南亚地区

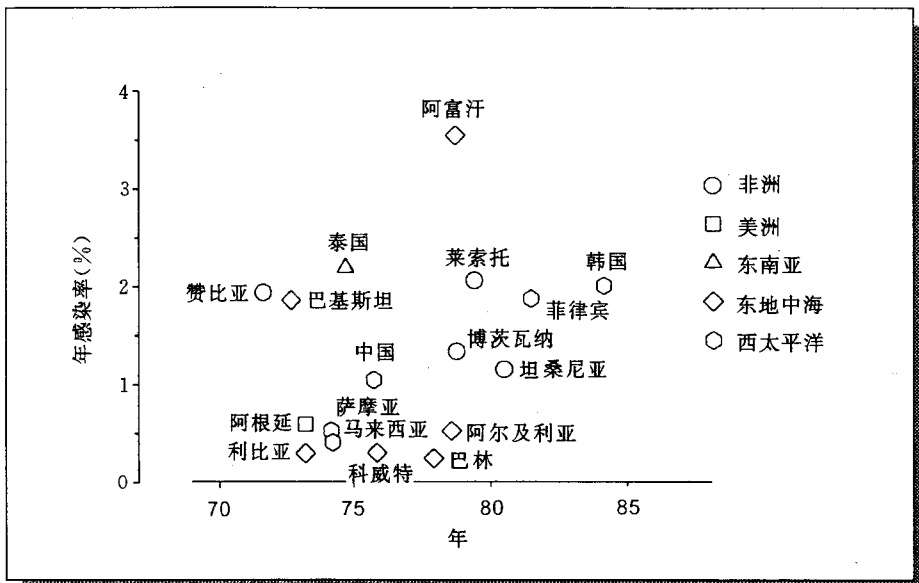


图 39. 不同地区和国家年感染率的近期估算, 图经 WHO 同意, 来自 [120]。

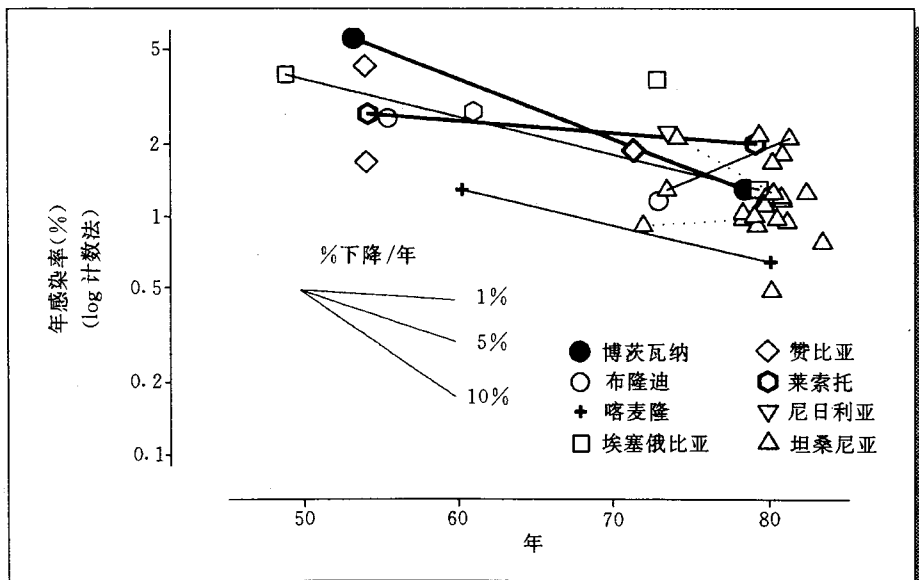


图 40. WHO 非洲地区年感染率趋势, 黑色标记和线用来表示估计的国家人口及大部分国家人口年感染率趋势; 细的标记和线用来表示省人口估计的年感染率; 实线连系代表同样人口的调查; 虚线连系代表近似同样人口的调查。图经 WHO 同意来自 [120]。

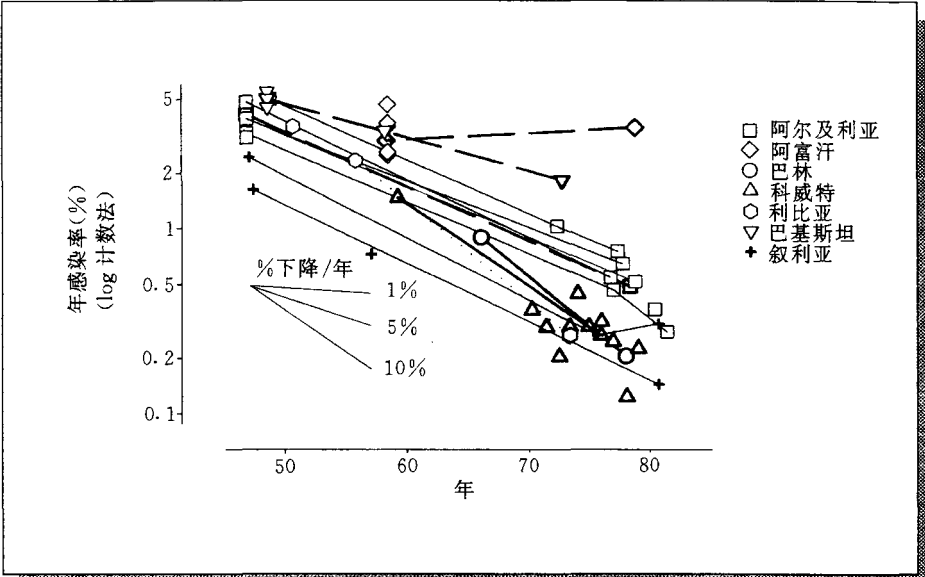


图 41. WHO 地中海地区的年感染率趋势，黑色标记和线用来表示国家人口和大部分国家人口估算的年感染率趋势；细标记和线用来表示省人口的年感染率；实线连系代表同样人口的调查；虚线连系代表近似相同人口的调查。图经 WHO 同意来自 [120]。

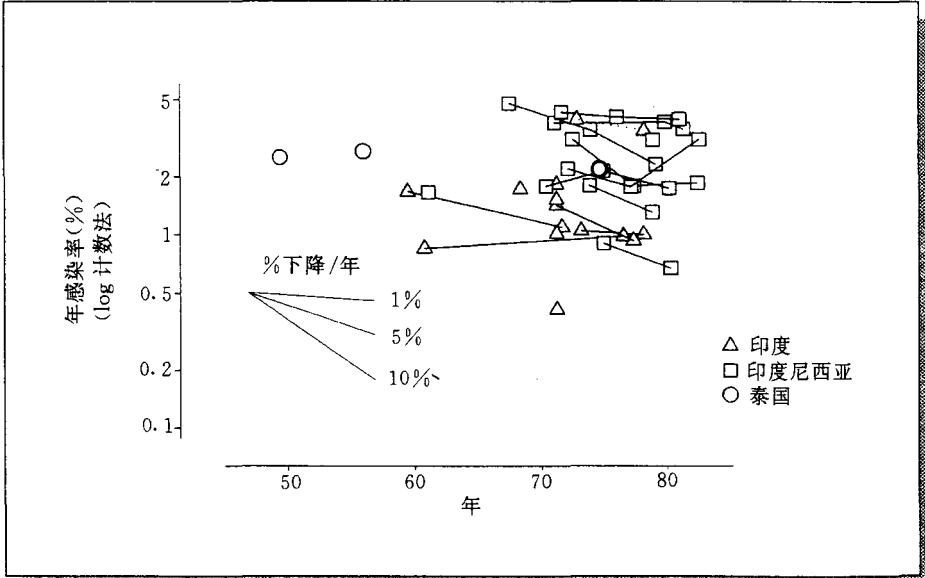


图 42. WHO 东南亚地区的年感染率趋势，黑色标记和线用来表示国家人口和大部分国家人口年感染率趋势；细标记和线用来表示省人口的年感染率；实线连系代表同样人口的调查；虚线连系代表近似相同人口的调查。图经 WHO 同意来自 [120]。

确切查明递降率是困难的，但有资料也提示年递降低于 5%。

这个分析显示世界不同地区年感染率递降有很大差异。现在所知道的目前没有国家新感染像本世纪初欧洲那样大。然而，在某些国家下降率是如此缓慢，预计在不久的将来年感染率加速递降的可能性是小的。而且，在许多国家传染性病例数迅速增加，尤其在南撒哈拉非洲，有很大的可能导致感染危险的增加。因为年感染率和它随时间推移的变化将影响进入成年人的感染率，在世界的不同地区年感染率递降的速度已经影响到其后的发病率，为此需要有比目前所提供的更加有力的控制方法^[126]。

从年感染率推断特定年龄感染率

特定年龄感染率的调查结果常难以获得，但是了解国家人口中每段年龄被感染的比例是重要的。应用 Cauthen 和合作者对来自欧洲资料的分析，ten Dam 用反向计算法对世界不同地区 1990 年特定的年龄感染专率进行估测（资料来自 Gerard ten Dam 1990, WHO, 由 Mario C Rariglione 提供, WHO, 书面通信, 1993, 3. 17）

例如西欧 60 岁以上的人有很高的比例已受感染（图 43），因为这些出生队列在其出生时年感染率是很高的和他们已生活足够长的时间以致逃避感染机会很少，或者换言之，他们成为感染的机会很高。相反，最年轻的一代实际上是无结核感染，因为在一年的时间获得感染的可能性是极少的。在年感染率目前趋势的情况下，低水平感染的队列替代了死亡者的出生队列，图 43 中的较密影线正移向曲线图横座标的右边。

在南撒哈拉非洲形势明显不同（图 44），首先，人口的年龄分布明显倾向年轻化，约有 50% 的人年龄在 15 岁以下。根据这个模型 15~49 岁的人有一半或一半以上已经感染结核菌。考虑到年感染率的递降缓慢和在某些国家中甚至增高，这个图在几十年中不可能发生较好的变化。

在东南亚，人口年龄分布与南撒哈拉非洲的分布类似，但最年轻年龄组的比例稍低些（图 45）。具有劳动力年龄（15 到 49 岁）者受感染的比例在东南亚国家甚至大于南撒哈拉非洲，将来这个图像的任何变化将取决于年感染率的趋势。

在所有这些分析中，没有考虑 HIV 对结核菌传播所起的作用，在高 HIV 发病率和患病率国家中，关于增加结核发病率的讨论显示，一些国家结核年感染率和感染率可能增加。这将引起恶性循环，结核感染率的增加将导致更多传染源病例（和结核菌传播者），又进一步使年感染率增加，如果这些结核感染是，或正成为 HIV 的双重感染则形势将进一步恶化。

从年感染率估算的感染率的模式还必须谨慎的加以说明。年感染的估算通常是从单个年龄组调查，且假设整个年龄组年感染率是恒定不变的。但这不一定是由 Sutherland^[12]和更近的 Nagelkerke^[127]所证实的那种情况。如果不同年龄年感染率有相当大的差别，则来自单个年龄组推断的可以是错误的。

所有可获得的估算提示世界人口的近 1/3 目前已感染结核菌。这个粗比例在世界

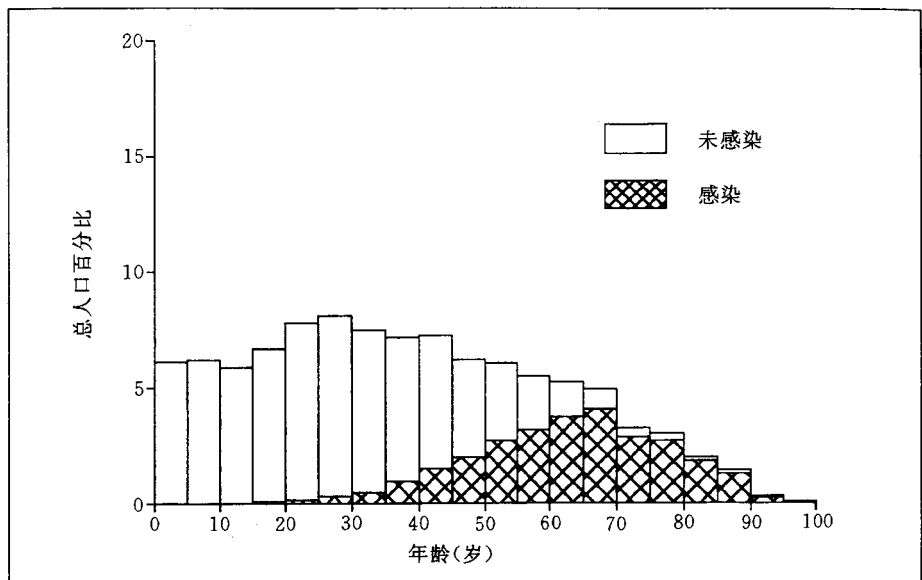


图 43. 1990 年西欧估算的结核感染年龄专率，资料来自 ten Dam HG, 1990。

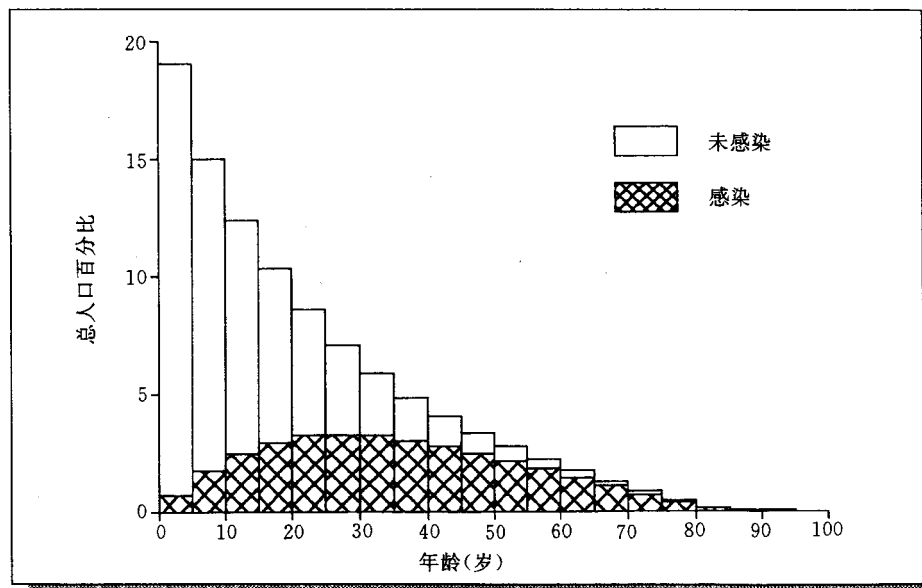


图 44. 1990 年南撒哈拉非洲估算的结核感染年龄专率，资料来自 ten Dam HG, 1990。



图 45. 1990 年东南亚/大洋洲(除外澳大利亚和新西兰)估算的结核感染年龄专率,资料来自 ten Dam HG, 1990。

不同地区非常相似,但从特定年龄率分析显示有重要的差别。在多数工业化国家(例如西欧)结核感染集中在老年人中,而拉丁美洲、东南亚和南撒哈拉非洲结核感染主要在年轻的生产劳动力和生殖年龄组的最重要人群。而且,在工业化国家年感染率的迅速下降可能加速作为公共卫生问题的结核感染的消失,而在世界的某些部分下降缓慢或可能有升高将导致年轻人中持续高的感染率。

年感染率和传染性病例

显而易见,结核菌的传播率取决于人群中传染源的数目。在某日历年的一定时期(通常是一年)内由传染性病例成功的传染给易感个体的数目决定该时期人群中的年感染率。Styblo 估算在化疗前年代一名传染源在其死亡或自然细菌转阴前二年期间平均传染 20 人^[122]。假设感染后一生时间发生传染性结核病例的危险性是 5%,那么每年 2 名患病人相应产生一名新病人,各个病人每年成功的传染 10 个人。这样,在每 100 000 人口有 100 名传染性病例的社会中,每年有 1 000 人受传染或人口的 1% 的人受感染,因为在这个模型中发病是患病的一半,1% 的年感染率相当于近 50 名新传染性病例发生^[128]。

然而不能由此得出根据目前年感染率的了解能准确推断结核病的发病率。年感染率真正相关的是未诊断、未治疗、有传染的结核病的时期,因此与人群中传染性

“人-时间”有关。这个“人-时间”的传染性可以是不同的，除非在标准化的人群中没有干涉措施和存在流行病学的均衡。传染期同新传染性病例的发病率有关，是反映在病例的患病中（即患病与发病的多少和时期长短有关）。一旦采用有效干涉措施，传染期缩短，传播减少，患病率和发病率之间的关系即被打乱。

这个情况表示在图 46 和 47 中，在第一个例子中，时点患病率（24 病例）是双倍于发病率（12 病例）和传染期的“人-时间”或期间患病率（每个病例的传染期的总和）在 3 年中是 288 “人-月”。第二个例子中，每个病例的平均期仅为 6 个月，期间患病率在 3 年中是 72 “人-月”，如果这些例子中的病例是传染性结核病例，第一种情况可以反映没有干预措施，而第二种情况是干预措施减少了传染期。虽然发病率在两个例子中是相同的，在干预措施情况下的传染期（传染的“人-时间”）仅是缺乏干预措施情况下传染期的 1/4，尽管是相同发病率，但人群中感染率在第二种情况与第一种情况比较可能是相当低的。决定传染病例和年感染率之间的关系与其说是病例的发病率，倒不如说是传染期。

一个谨慎的报告指出，这是一个过于简单化模型，它提示传染性在整个时间中是不变的。这是不可能的情况，因为传染性随时间而可以增加（图 48）^[129]，或细菌排出可以是不规则和间歇的。

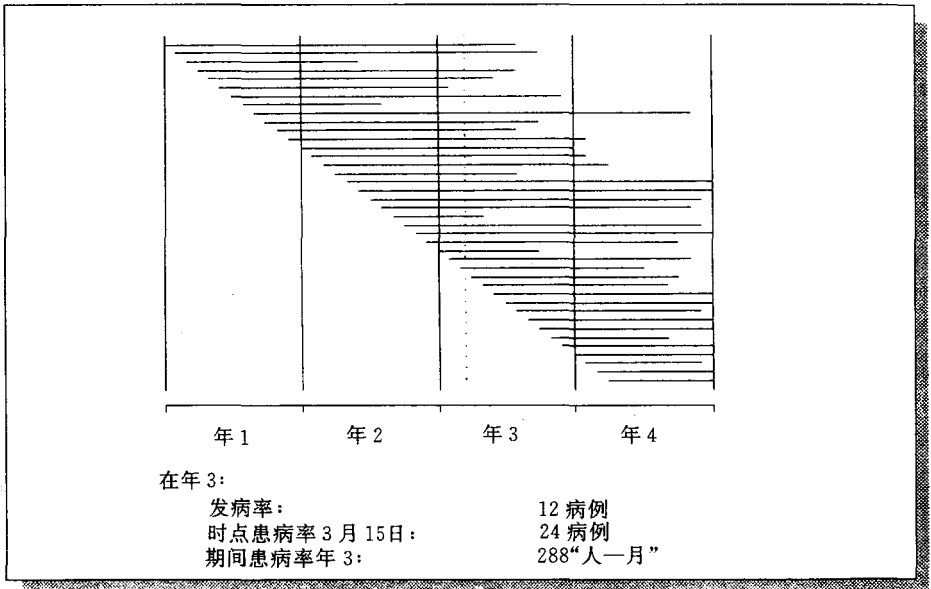


图 46. 发病率，时点患病率和期间患病率之间的关系，该图表示患病率是发病率的两倍，水平线表示每个发病病例和他的传染期，垂直线表示日历年开始/结束，点状垂直线表示 3 月 15 日患病调查的任意选择点。

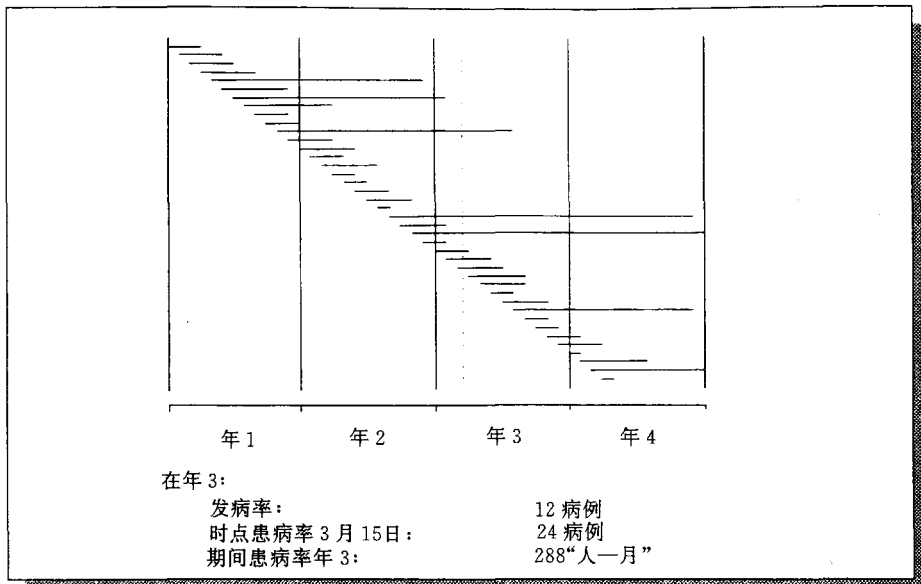


图 47. 发病率, 时点患病率和期间患病率之间关系的简图表示, 水平线表示每个病病例和他的传染期, 垂直线表示日历年的开始/结束, 点状垂直线表示 3 月 15 日患病调查的任意选择点。

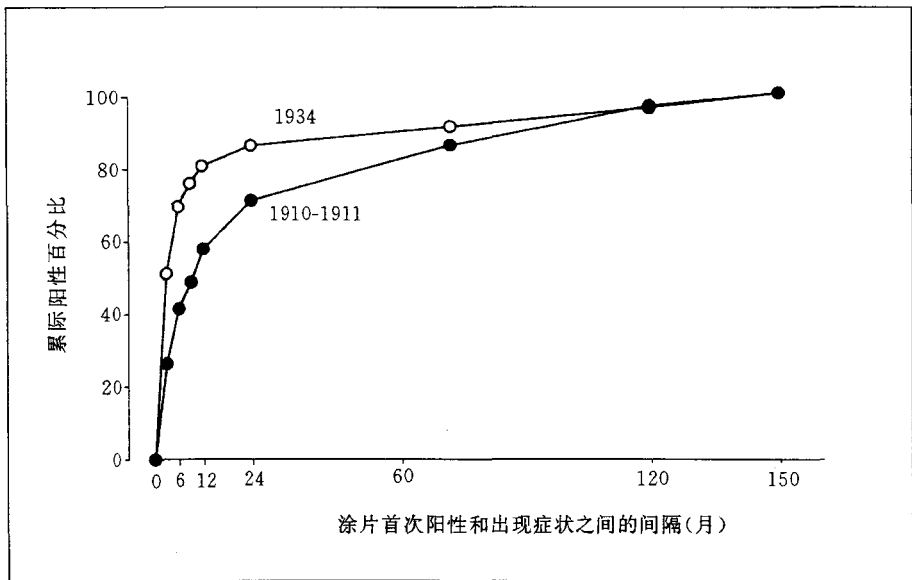


图 48. 在痰涂片阳性病人中, 肺结核病人症状出现后痰涂片阳性累计百分比, 瑞典, 1910—1911 和 1934, 资料来自 [129]

在病例管理不充分的一些国家中，能够显示传染性病人（痰涂片阳性）数目在二年后仍无实质上的变化，因为这样干预措施的主要作用是保持传染性病例存活下，使病例死亡减少^[130]。

而且，在感染结核分支杆菌后发生结核病的危险性在不同的人群中可以不同，例如，感染了 HIV 的人比有免疫能力的人发生结核病的机会大大增加（见第三章）。在这种环境下宿主和细菌之间通常观察到不能保持流行病学平衡，在 HIV 感染的那部分人群中每例结核病可以产生一例以上的新传染性病例。换言之，在有效干预措施的国家中切断了传播链，使由一例病例引起的传播数目减少，这样为了达到 1% 的年感染率需要有较大数目的病例发生，因为减少了传染性的“人-时间”。该点在 HIV 流行之前美国已经显著地显示出对结核病的作用。这里推断每 100 000 人口中需要 400 名以上病例发生才能产生 1% 年感染率^[131]。

第三章

结核病

病因流行病学：感染后影响疾病发生的危险因素

结核杆菌的感染是结核病最重要的危险因素。结核杆菌对于结核病发生是必要的，但并不足够，因为受感染的危险主要是自然界外源性的，由传染源的特征、环境和暴露时间决定，但从已存在的感染发展为结核病的危险，主要为内源性，取决于细胞免疫系统的健全性。

在大多数情况下，不能确定一个人在感染结核杆菌后为什么发病或不发病。另一方面，从结核分支杆菌感染的亚临床状态向明显结核病发展的多种因素已确定^[132]。图 49 概述选择的一些危险因素。其中的一些因素可能有相当大的影响，因为它们不

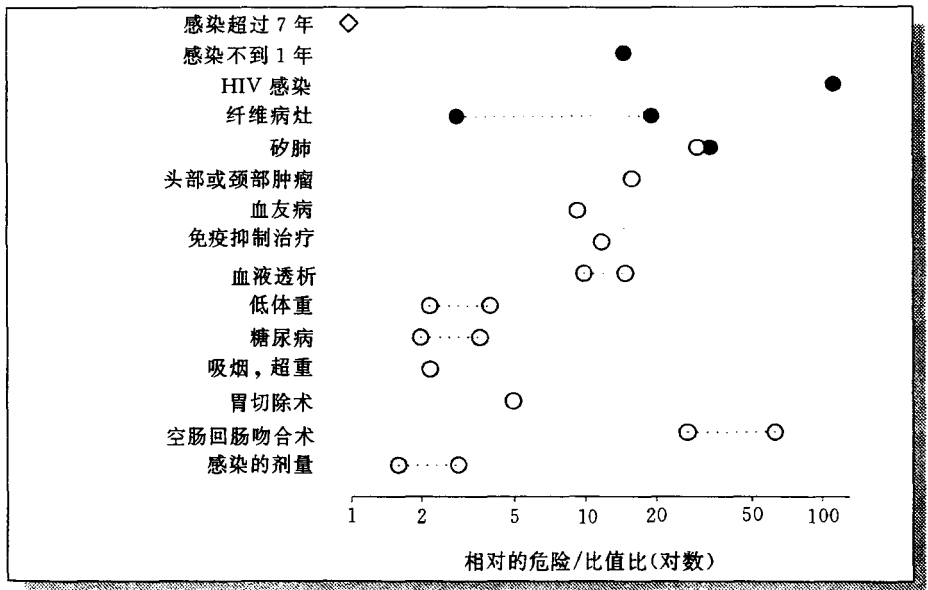


图 49. 存在感染时相关的结核病危险因素。资料来自 [132] 及其他各种来源 (见正文)。钻石形代表所指的 (感染已发生超过 7 年), 实心圆指各种相对危险 (来源于对人群的研究), 空心圆指各种比值比 (来源于病例控制研究), 圆形间的虚线表明不同研究结果之间的范围。

仅是很危险的因素而且在人群中广泛存在。其他一些因素似乎可使危险性增加数倍，但由于它们极少存在，几乎没有公共卫生的重要性，因此更多是作为医学的探索。任何公共卫生的危险因素其重要性取决于其与疾病联系的强度和在人群中存在的情况两个方面。

感染持续的时间

感染与发病的时间关系，很长时间已被人们认识^[133]。这种联系对原发性结核病（图 50）和结核性脑膜炎（图 51）的发病非常重要。有关从感染到发病危险的资料也可从在家庭接触者中进行的预防性化学治疗研究中获得，它清楚的表明感染后的最初的几年发病的危险增多，然后迅速下降并维持低水平，但在相当长时间可以检测（图 52）^[134]。在卡介苗预防接种实验中，结核菌素阳性安慰剂组的资料也表明结核病的发病率在感染后的最初几年最高，而后迅速降低（图 52）^[135]。英国医学研究委员会进行的 BCG 研究，结核菌素阳性安慰剂组，20 年随访观察发现的 140 个病例中，64 人是（45.7%）在头两年半内发病，95 人（67.9%）在头 5 年内发病。必须强调的是：在该研究中不知道进入研究前实际受感染的确切时间。

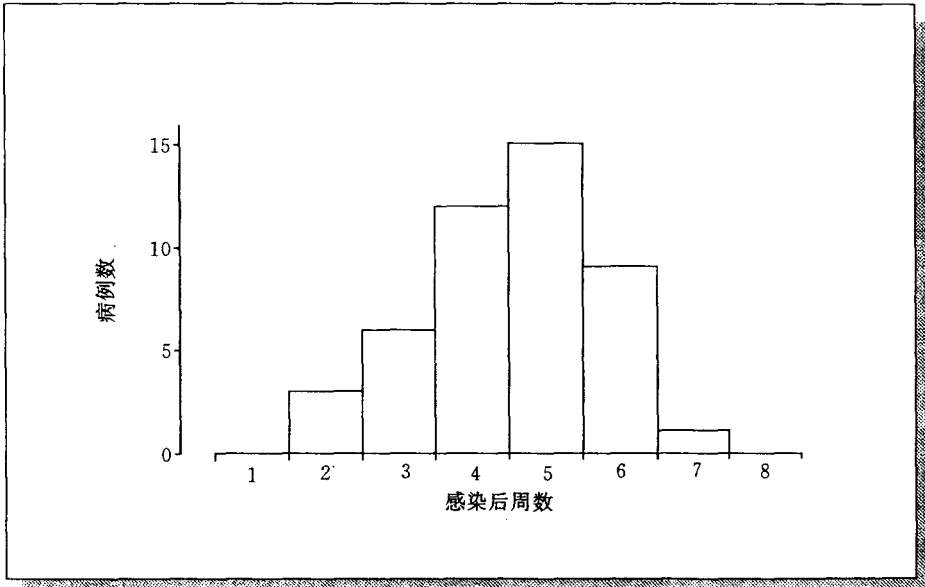


图 50. 感染后原发结核病的发生。数字及图表经 Churchill Livingstone 允许再制。资料来自 [133]。

有关结核病确切发病资料的质量在不同的研究和不同的时期区别很大。这种不同归结于原发结核病例定义的不同，受感染后的时间不同，在评估时病人的年龄不同以

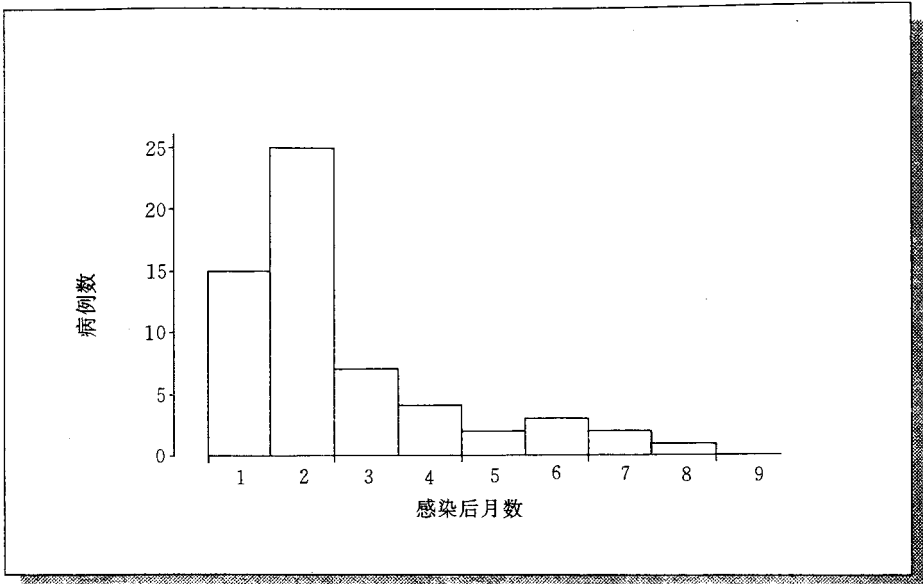


图 51. 结核性脑膜炎在感染后的发病。数字、图表经 Churchill Livingstone 许可再制，资料来自 [133]。

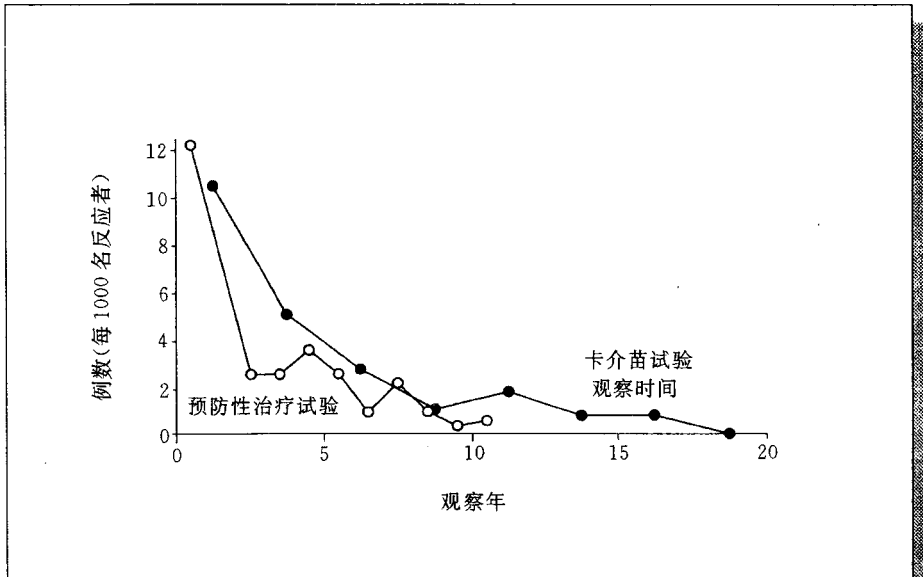


图 52. 接受安慰剂的家庭接触者中结核病的发病率与接受异烟肼预防治疗的家庭接触者间的比较，资料来自 [134]，以及在英国对卡介苗接种进行的对照性临床试验开始观察后，在一定区间内未接种人群结核菌素皮肤试验反应结果较大者中结核病人人数，资料来自 [135]。

及一些其他因素。常用的经验是新感染的幼儿终生发病的危险性为 10%^[136]，而这种危险有一半是在感染后的前 5 年内。在这里，有限制的字是“幼儿”（在这种情况下指 1~3 岁），很显然，余留的寿命越短，累计的终生发病危险性也越小。为了可操作的目的，建议“原发性结核病”为感染后 5 年内发生的结核病^[122,137]。以 5 年为分界点可能有些专断，但这大约是达到儿童累计终身发病危险中位数所需的时间。

紧随感染的短期内结核病的高发危险，其原因很可能归结为“过滤”作用：防止从亚临床感染发展为结核病的防御功能低下者很可能在感染后短期发病。反之，感染后不立即发病可能表明良好的防御机制。

受感染后的时限可能是结核病发病最重要的危险因素之一。它是严重的因素，近期感染发生一个病例的可能性 10 倍于长期存在的感染。此外，实际上，每一个新的传染性结核病例均伴随着一些新的感染，这些新感染可能导致一些新的病例。然而，由于近期感染所发生的结核病对人群中总的结核病发病率的影响是随着人群内新感染的危险性和已存在的结核感染率而不同。这里对将近期感染作为危险因素的资格进行了说明。鉴于远期感染（持续 5 年以上）的累积结核病危险性在相当长期的观察中也可能变得相当显著，因此单独将上述所定义的继原发感染后 5 年内累积的平均每年结核病患病危险性作为原发结核的危险性。

HIV（人类免疫缺陷病毒）感染

美国纽约美沙酮维持治疗项目中注射吸毒者的前瞻性研究中，对开始结核菌素阳性者中的结核发病率进行了前瞻性的评估^[138]。49 名结核菌素阳性、HIV 血清阳性者在大约两年的观察期内有 7 名发生结核病（7.9% 人年）。而且，这 49 名患者中有 13 人曾经接受过预防治疗而并未发病，因此，在以前受结核病感染者发生结核病的机会可明显增高。此项研究表明，HIV 感染被认为是促进以前有结核分支杆菌感染进展为结核病的最严重危险因素^[132]。在扎伊尔的回溯性队列研究中，HIV 血清阳性妇女结核病发病的相对危险度（RR）是血清阴性妇女的 26 倍^[139]。

以前感染者疾病发展的危险性并不是平均的分布在 HIV 感染的各个阶段。在美国佛罗里达^[140]和纽约^[141]对 AIDS 确诊之前合并结核病情况进行的研究阐明结核病和其他条件性疾病的发生存在一些时间上的联系。在佛罗里达的研究中，有 50% 结核病患者的发生较其他条件性疾病早一个月以上，另外 30% 发生在其他疾病出现的前后一个月以内，而结核病的发生在其他条件性疾病发生一个月以后的为 20%（图 53）纽约^[141]的研究也获得了相似的结果，结核病倾向早于其他条件性疾病约 2 个月发生。结核病发病频率的不断加大约发生在其他疾病发作前的 3 年，而且这种时间间隔不断缩小的发病频率增加，围绕其他条件性疾病的确诊形成了一个钟型的曲线。这种现象发生的生物学解释为：随 HIV 的感染时间延长产生不断增强的免疫抑制，从而增加了干扰宿主细胞免疫系统与结核杆菌不稳定均衡的可能性。

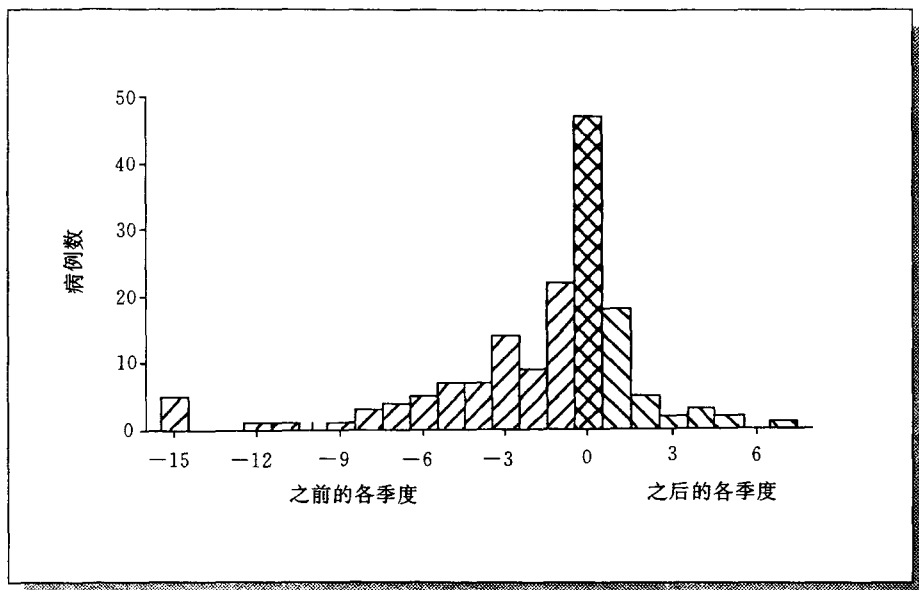


图 53. 美国佛罗里达州结核病与其它艾滋病相关的机会性疾病之间的时间关系，图表经美国医学会许可再制，资料来自 [140]。

正如在意大利进行的对结核菌素试验反应在 5mm 或以上阳性的 HIV 感染者的前瞻性研究所示，HIV 感染者结核病发生的危险性与淋巴细胞 $CD4^+$ 的数量密切相关 (图 54)^[142]。De Cock 回顾了免疫抑制程度与结核病临床表现的关系发现^[143]，如果 HIV 感染者的结核病发生在 HIV 感染的早期，则肺结核为主要表现。随着免疫抑制的增强，淋巴性和血液（胸膜、腹膜和心包结核）系统的结核出现，进而是结核性脑膜炎的发生。当 $CD4^+$ 淋巴细胞计数非常低时，播散性结核就成为主要的临床表现 (图 55)^[143]。这与 Lurie^[144]所做的动物模型研究结果一致。对牛型结核有先天易感性的家兔实验表明更为易感的动物的结核病很少形成空洞，而是更多的发展为淋巴和播散性结核。与此相类似的，儿童原发进行性结核病也常发展为淋巴和播散性结核^[145,146]。

如果在结核菌感染后合并 HIV 感染，由潜在、亚临床感染等不同情况每年发展为结核病的危险性为 5~15%^[138,139,147,148]。鉴于结核菌素反应直径在 5~9mm 之间很少仅由结核杆菌感染引起，因而双重感染的可能性较大。意大利的另一个前瞻性研究也存在同样结果 (图 56)^[149]。因此，对于 HIV 感染者结核病发生危险性的评估取决于是否存在结核菌的感当和免疫抑制受损的情况。如果在 HIV 感染后继发结核菌感染，结核病发生的危险性是相当大的：在这种情况下，机体几乎完全失去了对外来

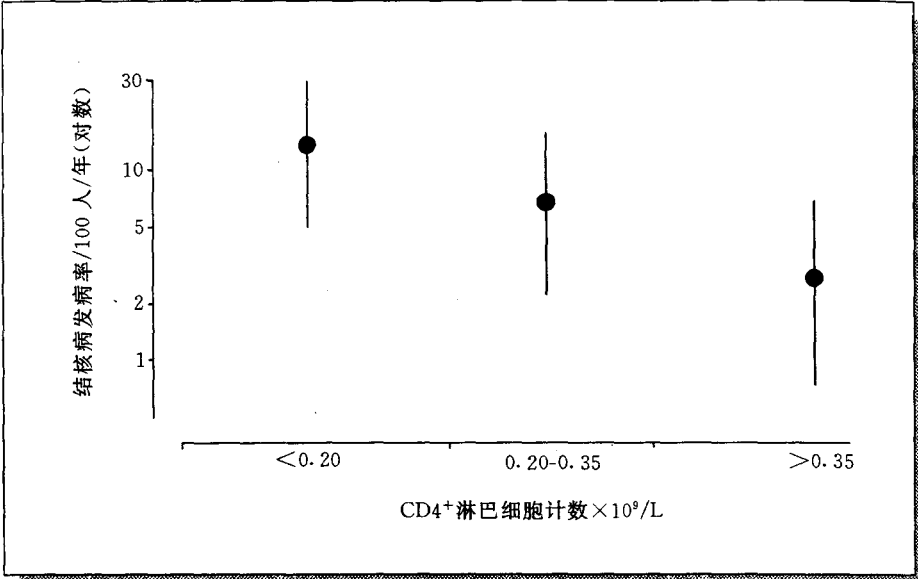


图 54. 以 CD4⁺ 淋巴细胞计数表明 HIV 感染者中结核病的发病危险 (每年每 100 人中的例数)。资料来自 [142]。

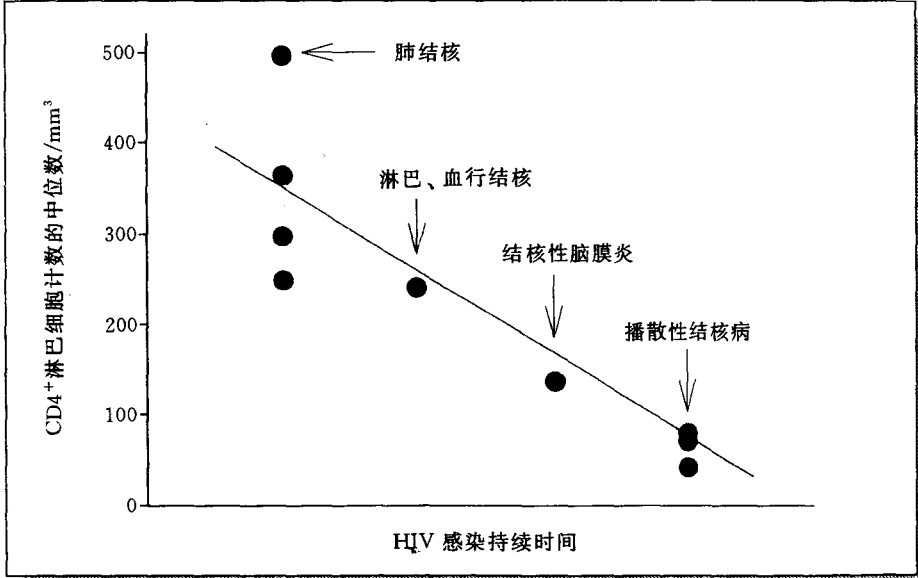


图 55. 与人类免疫缺陷病毒相关的结核病的临床与免疫病理学过程。图表为经美国医学会许可制成, 资料来自 [143]。

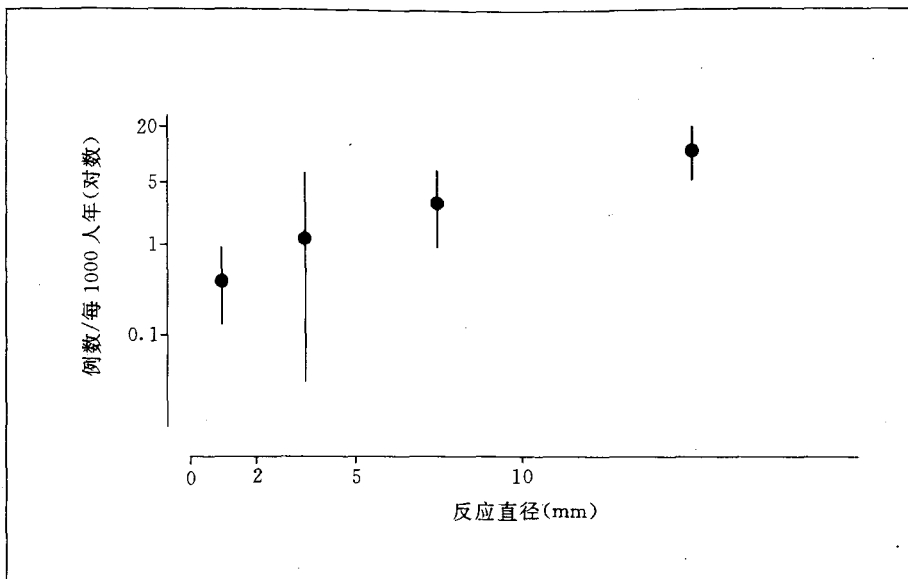


图 56. HIV 感染人群中结核菌素皮试反应的强弱与患结核病的危险性。资料来自 [149]。

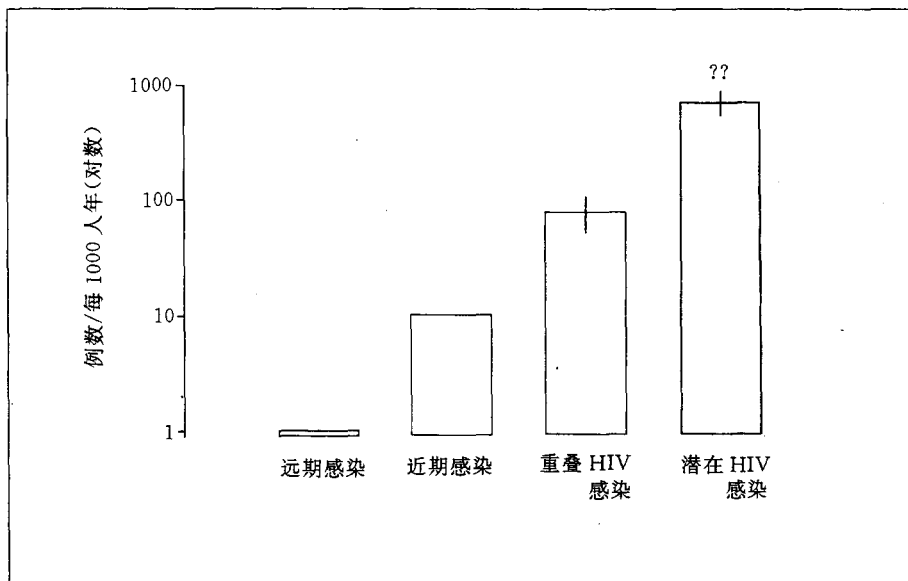


图 57. 暴露于不同结核危险因素个体发生结核病的例数。

病原的防御功能。因此，不同个体的发病的危险性可以存在相当大的差异，如图 57 所示。

有纤维化残留的自愈结核病

结核未经治疗可以自发缓解。但是，如果未经治疗，大部分病例有可能复发。留有纤维化病变（也常称为纤维化病灶）的结核病自愈患者复发的危险性更高^[150~152]。国际防痨联合会实施的预防性治疗试验的 5 年随访调查中，对具有稳定陈旧性病变的纤维化痊愈患者的结核发病率提供了数据^[152]在未经治疗的安慰剂组中，估计自然发病率为 2.9/1000 人年。这与 Falk 和 Fuchs 所估计的 2/1000 人年的结果相似^[151]。但是，在 Edwards 等对三项研究的综述中^[150]，发病率差异则相当大（2.6，4.0，13.6/1000 人年）。

自愈结核患者纤维残留的放射线病灶大小是衡量复发危险性的一个重要决定因素^[152]。纤维化残留直径在 2cm 或以上的患者发生复发结核的机率可能是较小病变的二倍。

年龄

各年龄组结核发病率差别很大。理论上，这种差别可能是由结核感染率的高低和感染后发病危险性的不同或二者共同作用的结果。结核发病率随年龄增长而增高的情况被普遍

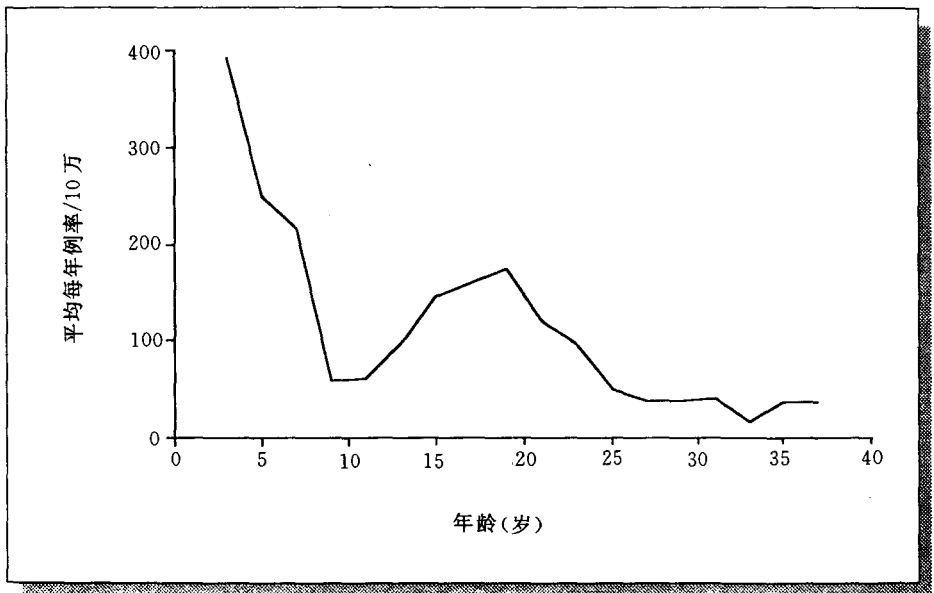


图 58. 按首次诊断为结核病的年龄，初始结核菌素反应阳性者中结核病的发病率。图表经美国流行病学杂志许可后制成。资料来自 [136]。

观察到，这种趋势可以部分地解释为结核感染不断累积增加的结果。青少年和年轻人似乎更倾向于由潜伏感染到发病的过程（图 58）^[136]，而 10 岁左右的儿童则很少有这种倾向。60 岁以下的成年人中发病率稳步的增长不可能以成熟阶段的差异来解释。然而，有研究表明，感染后患结核的危险性在 60 岁以上的老年人中是增高的^[153]。

对美国结核患者发生的各类型肺外结核的研究中又提出了一个新的问题^[145]，即不同的年龄、性别和种族对各种类型结核病的敏感性不同。在结核与年龄的关系上，一方面，随年龄增长淋巴结核的发病的可能性降低，而另一方面，随年龄增长，泌尿生殖系统结核的发病的可能则升高。大家公认，淋巴结核尤其是胸内的淋巴结核是由免疫抑制^[141,154]或感染后促使发病因素导致的敏感性增高的表现。同样，泌尿生殖系结核被认为是长期潜伏结核病复发的最常见结果^[155]。胸膜结核在小儿中几乎见不到，普遍认为，胸膜结核通常是对结核分支杆菌抗原的迟发超敏反应^[156]，这种超敏反应常导致抗原反应性 T 淋巴细胞分离到胸膜腔^[157]。可以相信，非常小的儿童几乎不患结核性胸膜炎可能是因为在那个年龄段对结核菌素的敏感性较低所致。

遗传因素

对 Prophit 普查数据经调整各种潜在混杂因素后的重新分析表明，单卵双胞胎结核发病危险的一致性远高于双卵双胞胎^[158]。这一结果提示遗传敏感性是结核的一个重要危险因素。

许多可辨别的遗传因素可以影响结核发生的危险性，这里列出一些。

性别

感染后结核发病率在男性和女性之间看来是有差异的。在波多黎各 BCG 的研究中，在结核菌素反应阳性者，女性结核发病率比男性高 18%^[136]。在丹麦的全国普查中，15~44 岁组女性感染者结核的发病率也高于男性，但在 44 岁以上组女性则低于男性^[102]。

在泰国柬埔寨难民营的肺外结核研究中，淋巴结核在男孩和女孩中发生的机率相等，而在成年女性中则比成年男性更为常见（图 59）^[159]，这表明潜在的遗传和发育成熟因素可以影响结核的表现。

美国的肺外结核研究中，男性与女性结核患者发生肺外结核的可能性有显著差异^[145]。在所有肺外结核类型中，只有胸膜结核的发病率在男性和女性患者中是相等的（经年龄、种族和国家来源校正）。其他所有的肺外结核（如淋巴结核、骨结核、腹膜结核、心包结核、脑膜结核及其他少见类型）女性发生的可能性均大于男性。大型详细的综述中已注意到女性患者更易发生淋巴结核^[160]。调查者指出，20~24 岁年龄组的女性有相当大的数量，10~14 岁组有最高的数量。这些资料提示，发育成熟和激素因素在结核发病和临床表现中起重要作用。

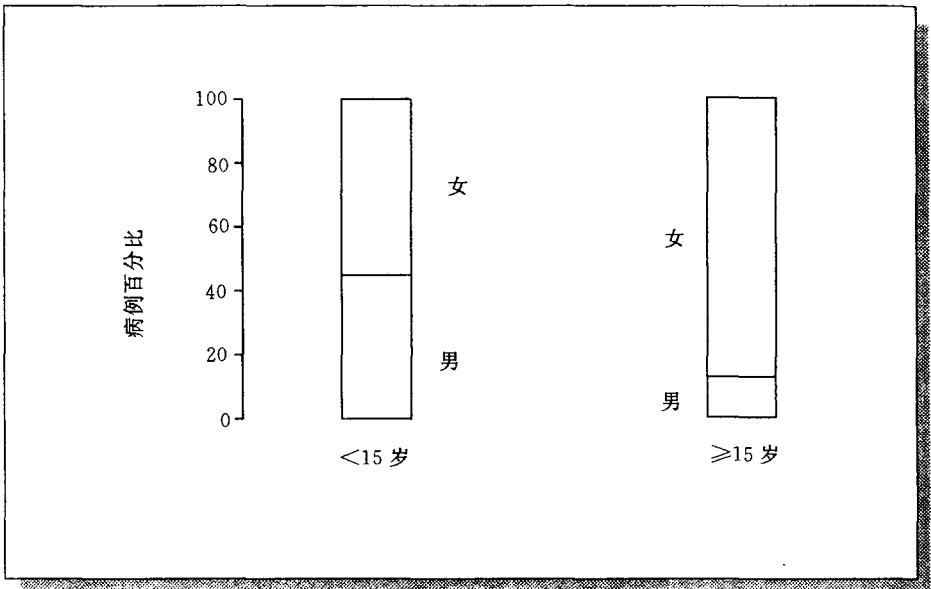


图 59. 1981—1984 年泰国对柬埔寨难民按年龄、性别分析外周淋巴结核的发病数。资料来自 [159]。

体型

有相当多的证据表明结核发病率与体型明显相关^[161]。来自美国海军士兵^[162,163]和美国佐治亚/阿拉巴马州 BCG 试验^[164]的资料表明, 低于标准体重的人群结核发病率是正常体重人群的 2.2~4 倍。上述研究中已按结核菌素状态进行校正。挪威 Tverdal^[165]对 120 万 14 岁以上的人随访 8~19 年研究结核发病率与自体质量 + 指数的关系。随自体质量指数的增加, 肺结核 (不包括肺外结核) 发病率在对数坐标图上呈近似线形递减趋势。经校正后 17% 低自体质量指数者的发病率是 12% 高自体质量指数者的 3.1 倍, 是 22% 中自体质量指数者的 2.5 倍。30~49 岁年龄组传染性结核发病率按自体质量指数的和按性别分层列于图 60^[165]。

HLA 类型

在作为结核病危险因素的基因特征中, 人类白细胞抗原 (HLA) 类型的作用已被广泛研究。在 HLA 的类型中, 许多研究指出 All-B15 和 DR2 可提高结核发病机率 1.5~3.5 倍^[166~168]。然而, 对 HLA 类型与结核发病关系的研究结果并不一致。Hawkins 等对香港的中国人进行了大样本研究 (256 名肺结核患者, 100 例健康对照), 未发现二者存在有统计学显著性的关系^[160]。此外, Hawkins 等对 21 个结核病多发病例的家庭中 93

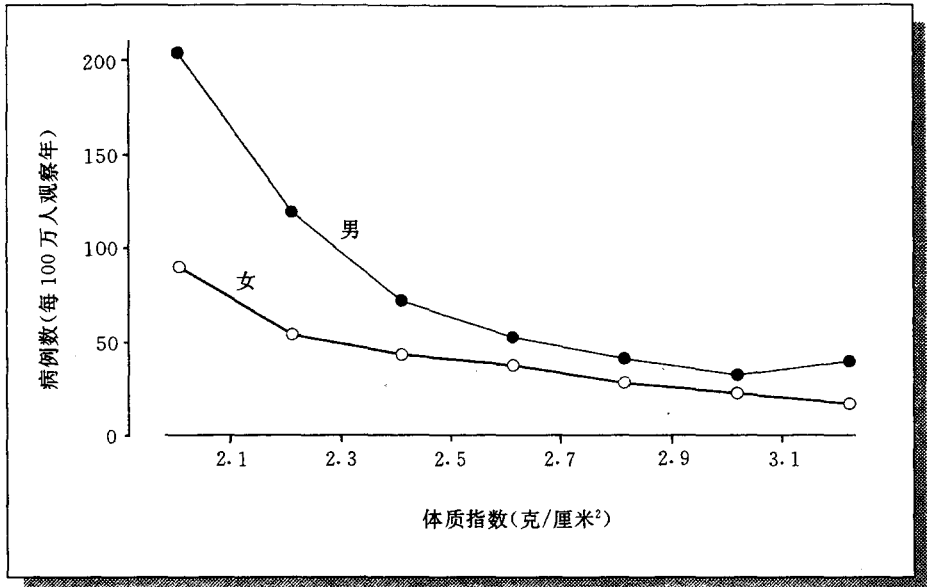


图 60. 在挪威的成年人中依据体质指数和性别分析传染性结核病的发病率。资料来源 [165]。

个后代和 38 位父母的单倍型分离研究中，也未发现这种相关性。

血型

Overfield 和 Klauber^[170]对爱斯基摩结核病患者的研究表明 AB 和 B 型较 O 型和 A 型更易患病。

血友病

在一家儿童医院的结核病爆发流行中，血友病患儿较其他疾病患儿更易发生结核病^[171,172]。16 名血友病接触结核病的患儿中有 6 位发生结核，而在 75 名其他疾病患儿中仅有 3 名发病。如果除外 2 名 HIV 感染的男孩，相对危险度为 7.1。血友病接触结核病的患儿的结核发病率与接受细胞毒治疗的白血病和实体肿瘤患儿的发病率相似 (21 名接触者中 10 人发病)。

未接触过结核病人群

研究表明从未接触过结核病的人群在感染结核菌后发病的危险性相当高。

其他遗传因素

然而，在美国肺外结核研究中观察到，不同种族之间在某一特定部位发生肺外结核的可能性有相当大的差异^[145]。例如，黑人患者发生泌尿生殖系统结核的可能性仅是非拉丁美洲后裔白人患者的一半，而发生粟粒性结核的黑人患者则是非拉丁美洲后裔白人患者的二倍。美国印第安人结核患者发生淋巴结核的可能性与非西班牙后裔结核患者相似，而发生腹膜结核的可能性则为后者的11倍。尽管这种差异仍难以解释，但它提示我们，存在着决定疾病部位的潜在的遗传及环境因素。

环境因素

物质滥用

吸烟

英国进行的两个研究分析了吸烟与结核病发生危险之间的联系^[184,185]。这些病例对照研究表明结核病发生危险性随吸烟数量的增加而增强（图62）^[185]。

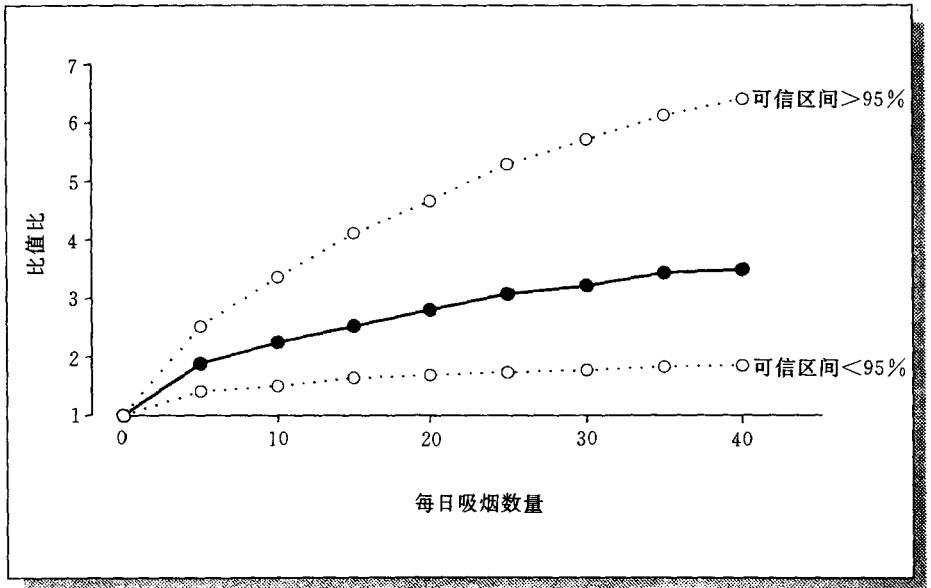


图62. 英国30岁及以上男性吸烟者中每日吸烟量与结核病发生的相对比值比。图表经BMJ出版社许可后制成，资料来源 [185]。

上海的研究表明，吸烟者的结核病发病率高于非吸烟者^[186]。校正年龄、性别、工作类型、接触历史和居住区域等混杂因素影响后亦获得相同结果。

酗酒

临床医生经常指出在酒精消耗量和结核病发病率之间存在联系。然而，这一因果

关系的流行病学证据尚不一致。这种假定的联系经常被可促进传播，导致结核杆菌感染的其他环境因素所混淆（至少在工业化国家存在）。但是，由于酒精影响的机体免疫机制，而该免疫机制是人体对结核病抵抗力重要的成分^[187]，过量的饮酒确定将增加结核病发生的危险性。

注射吸毒

Reichman 及其同事提出（在 AIDS 发现之前 2 年）：在感染结核杆菌后，注射吸毒者结核病的发病率高于非吸毒者^[188]。这是根据参与美沙酮治疗规程者和普通人群的结核菌素试验阳性比例不同的结果而推断的。

营养

营养不良

营养不良对免疫系统产生负面影响是普遍共识。在德国，第一次世界大战期间，结核病的死亡率迅速上升，随后下降，而后，在 1922~1923 年严重通货膨胀和食品短缺期间再次上升^[189]。第二次高峰主要是由营养不良导致的结核病。在荷兰，结核病死亡率随着第二次世界大战的开始而升高，在德国实行食品禁运导致食物热能供应缺乏后表现的更为明显。瑞士未参加第二次世界大战，但也不得不实行食物配给制，因此其结核病死亡率虽较德国和荷兰低，但也较高^[189]。

膳食

素食被认为是结核病发生的一个危险因素。病例对照研究发现随着肉或鱼类消费量的减少，结核病发生的危险性有增加的趋势。在乳糖素食者中发现有很高的发病比例。本文认为适量补充 VD 对缺乏日晒的人群非常重要^[191]。VD 和 1,25-OH-VD₃ 的良好代谢可以促进机体单核细胞和巨噬细胞的成熟与活性，从而抑制人体巨噬细胞内致病性结核杆菌的繁殖^[192]。有研究推断英国外来移民所发生的结核病的某些特点（尤其是常见非呼吸系统结核）与 VD 的缺乏有关^[173]。然而，目前存在大量的混杂因素，因此尚无统一的结论。

医疗健康状况

矽肺

长时间以来研究就发现结核病在矿工和矽肺患者中常见^[194]。Paul 估计患矽肺矿工结核病的发病率是无矽肺矿工的 26 倍^[195]。Westerholm 等发表的对瑞典国家尘肺病登记的结核病研究结果表明：矽肺患者结核病的危险度是对照组的 30 倍^[196]。对南非采金矿工的长期随访调查发现：患矽肺的男性矿工患结核病的相对危险度（RR）是无矽肺的男性矿工的 2.8^[197]。仅有 55% 患有严重矽肺病的矿工在随访调查 7 年后仍未患结核病，其平均每年的患病危险度为 6.3%（图 63）^[197]。通过对南非金矿不

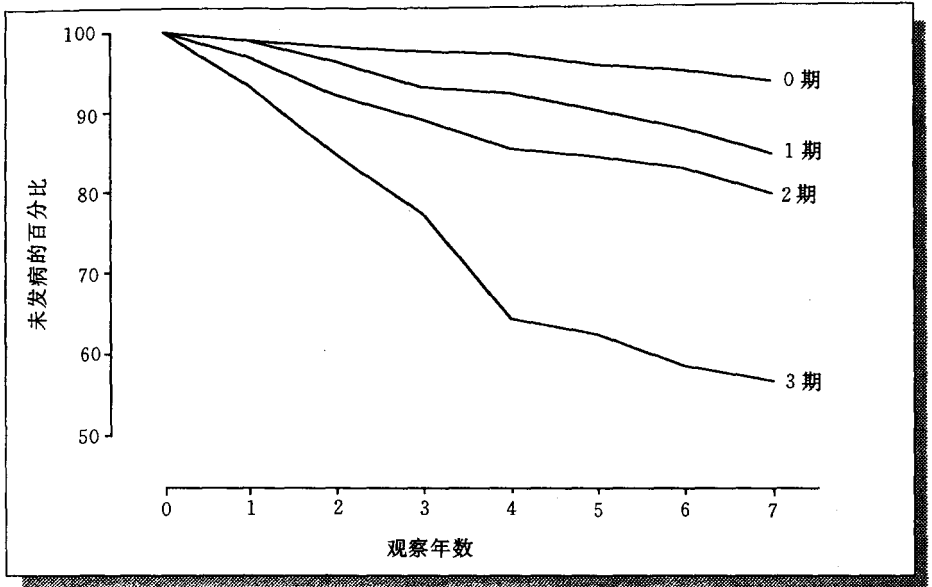


图 63. 南非金矿矽肺病人中按矽肺的严重程度仍未患结核病的比例。图表经胸科学会/美国肺科协会许可后制成。资料来源 [197]。

同危险因素详细的研究发现矿工工种的重要性，钻孔工人发病的危险度是在灰尘较少环境中工作矿工的 2 倍多。

糖尿病

结核病与糖尿病之间的联系是如此的古老和普遍，以致被认为是理所当然的更为常见。然而，只有一些较大的经过适当对照的调查中进行了糖尿病患者结核病发病率的定量评估。四十年代中期对费城工人的大型调查表明：糖尿病患者结核病的发病率为 8.4%，而无糖尿病的仅为 4.3%。瑞典的 Silwer 和 Oscarsson^[200,201] 发现糖尿病患者肺结核的发病率为 3.6%，而对照组仅为 0.88%，经年龄和性别调整后，相对危险度仍为 3.6。Opsahl 等发现糖尿病患者结核病的发病率比普通人群高出 3 倍多^[202]。但在这些研究中均忽略了对结核菌感染的分析调整。不能排除糖尿病患者结核感染率也高于非糖尿病患者。不过鉴于主要的研究都是以大量人群为依据，这一可能的偏倚不会严重的影响调查的结果。另外，应当注意到，结核病与糖尿病呈正相关而与自体质量指数呈负相关^[162,165,203]。因此，未经自体质量指数调整的研究可能存在低估糖尿病患者发病的危险性。

恶性肿瘤

恶性淋巴瘤被认为与高的结核病发病率相关^[204]。据报道结核病在肺癌、淋巴肉

瘤和网状细胞肉瘤患者中常见^[205]。Feld 等对各种恶性肿瘤患者结核发病情况的研究发现在头颈部肿瘤患者中有非常高的结核病发病率^[206]。在 1 366 名患头颈部鳞状细胞癌患者中就有 10 名结核病患者 (7/1 000)，较之相同年龄段 (45~65 岁) 人群 45/10 万的患病率而言，相对危险度达 16。不过，结核病例的确诊仅来自原发性癌诊断，长期随访调查的结果尚不确定。但其他恶性肿瘤患者结核发病相对较低的现象表明，此类不同关联程度的差别并非住院研究相关的偏倚因素导致的错误的结果。

肾衰竭

患有终末期肾衰竭和需血液透析患者的结核发病危险性经常较高^[207~212]。此类患者的结核病发病率估计是普通人群的 10~15 倍。

麻疹

麻疹被认为可降低结核菌素皮肤试验的反应性^[213,214]。同时，人们公认麻疹能增加结核病发生的危险性。然而，对可得资料的认真评论表明很少有确切的证据支持这一假设。

胃切除

胃切除与高结核病患病率有关^[216]。虽然有很多研究提出胃切除患者结核病的患病率比普通人群高，但其中主要的缺陷是缺乏适当的对照组。Thorn 等基本克服此缺陷的研究表明，男性胃切除患者结核病的发病率是本地区和相同年龄段人群的 5 倍^[217]。然而，到底胃切除本身就是一种危险因素，抑或是和偏离标准体重等其他危险因素相关的次要因素，目前尚无定论。但 Thorn 等的研究发现：低于 85% 的标准体重的胃切除患者发生结核病的危险性可能是标准体重患者的 14 倍^[217]。

空肠回肠吻合

有限的资料表明对肥胖患者的空肠回肠吻合术可能是结核病的危险因素之一^[218]。虽然有报道^[219,220]提出此类患者的结核病患病率相当高，但总体而言，报道的病例数仍比较少。

皮质激素治疗

对类固醇是否是结核病发生的危险因素尚存在争论。Lurie 提出在一些家兔模型的实验中，大剂量糖皮质激素可降低机体对结核杆菌的抵抗力^[221]。而 Horne 则通过对结核病合并皮质激素治疗的文献综述得到这种危险性比较小的结论^[222]。与之相类似，Haanaes 和 Bergmann 通过对挪威结核病患者的的大型调查发现，在每天用量 10mg 或以下的长期使用或者短期大剂量使用皮质激素的情况下，结核病恶化的危险性是低

的^[223]。Schatz 等在其系统使用类固醇治疗的哮喘患者中并未发现结核病^[224]。Smyllie 和 Connolly 对 555 名接受皮质激素治疗的住院患者和 499 名对照组进行前瞻性研究^[255]。在随访 1.5~7 年后发现在激素治疗组仅有 1 名患者发生结核病，而对照组有 2 名。然而，根据实验室有力的证据^[221,226]和个体病例报告^[227,228]证明大剂量的皮质激素将对结核病的发展产生不利影响，因此，通常将使用皮质激素作为一个需要采取预防的干预措施危险因素^[229]。

妊娠

妊娠在结核病发展中的作用一直存在争论^[230]。Snider 在综述中认为没有可靠的证据证明妊娠会对结核病产生不良的影响^[230]。然而，有情况表明在产后的一段时期可能增加结核病发生的危险性^[231]。从妊娠开始到产后 6 个月的一段时间共有 65 人发生结核病，而其中就有 37 人在产后发病，表明在产后阶段结核病发生的危险性可能是妊娠期间的 2 倍。

与病原学有关的因素

感染剂量的影响

Ratcliffe 和 Palladino 通过对小哺乳动物的实验证实，几乎所有吸入的单个结核杆菌都到达肺泡并产生结核结节^[232]。似乎表明结核感染发生后，结核菌的剂量对结核病发病没有影响，也就是说，发病并非取决于吸入的结核菌数量。不过，Grzybowski 等在加拿大的 British Columbia 和 Saskatchewan 地区进行的研究显示，如果感染是由痰菌涂片阳性患者传染所致，则患病的危险性大于痰菌涂片阴性者的感染 [30]。经种族和性别修正后这个结论依然成立（图 64）^[30,132]。然而，对这些资料的解释应慎重。在这项研究中，结核菌素皮肤试验的硬结直径超过 5 毫米被视为阳性^[233]。以此直径作为标准，试验的特异性不可能是 100%。因为密切接触比偶然接触所造成的结核感染率高，所以硬结直径 6 毫米或以上预计值在偶然接触组要低于密切接触组。因此在偶然接触组，试验阳性者的患病危险性较低。但因为在 British Columbia 和 Saskatchewan 由环境中的分支杆菌造成的交叉反应可能会造成些小的影响，所以，如果与临近的美国一些州（华盛顿州，爱达荷州，蒙大拿州）的海军新兵资料对比^[76]，结核菌素试验的非特异性能否解释全部差异仍未解决。

菌株的毒力

在实验动物模型中，不同的结核杆菌菌株显示出不同的毒力^[234~239]。最近，有足够的证据显示，在动物模型中具强毒力的菌株可能对人类也有强毒力^[240]，另外某些毒力菌株具有一种引起结核性脑膜炎的倾向^[241]。

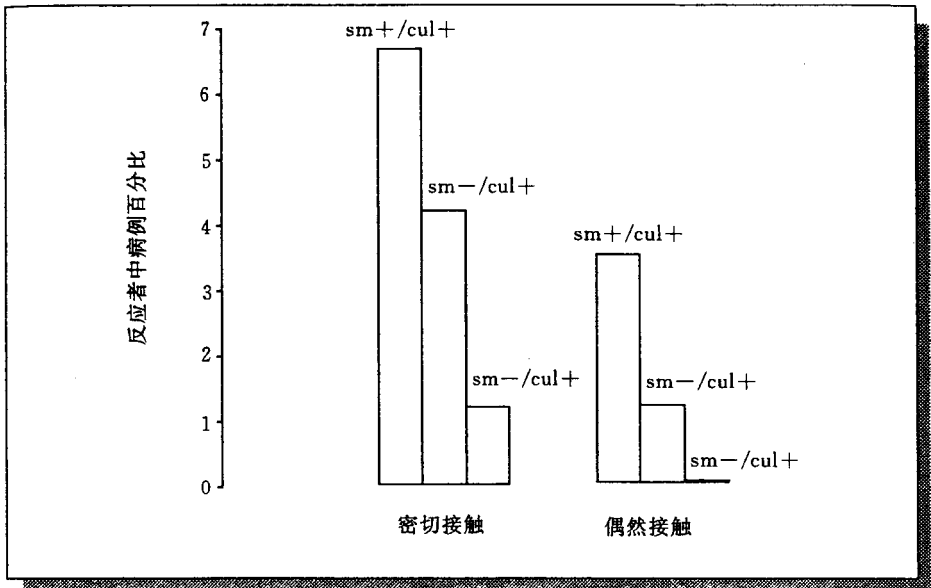


图 64. 1966 至 1971 年加拿大 British Columbia 和 Saskatchewan 地区以接触类型与传染源病人的细菌学状态来分析传染源接触中细菌学证实的继发结核病人的百分比。sm+ 与 sm- 分别代表痰菌涂片阳性和痰菌涂片阴性；cul+ 与 cul- 分别代表痰菌培养阳性和痰菌培养阴性。种族和性别已做调整，计算源于 [30]，发表于 [132]。

豚鼠实验已经表明，对异烟肼有高度耐药性且过氧化氢酶阴性的结核菌显示低毒力^[242]。但最近的一些小鼠实验证实一些抗药的结核菌株显示出一定的毒力^[239]。比较已缺失过氧化氢酶-过氧化物酶蛋白质 (*katG*) 的耐异烟肼结核杆菌的静脉感染小鼠与感染存在 *katG* 耐药结核杆菌的小鼠可发现 *katG* 使过氧化氢-过氧化物酶活性恢复并提高组织存活率 [243]。这些结果提示，*katG* 使结核杆菌在宿主体内得以生长和存活。另一在豚鼠的实验中显示 *katG* 基因的缺失导致牛型结核杆菌毒力的丧失，而随后功能性 *katG* 基因的重组又可使其毒力完全恢复^[244]。

在纽约，有效控制措施的实验已使结核病例从 1991~1992 年到 1993~1994 年度下降 19%^[245]。然而，在同一时期，有多种耐药（至少对异烟肼和利福平耐药）的病例数下降 44%。这种差异持续到 1994 年^[246]。这是未料到的，因为人们会认为多种耐药变异菌会使传播更容易（因治疗失败而造成的长期的传播），从而成比例的导致更多的继发病例。感染多种抗药菌的患者平均来说比感染敏感菌的病人的传染期更长，因为化疗不能充分地迅速降低其传染性。

似乎能肯定在实验动物中结核菌中的一些基因变异不但能使成为耐异烟肼，还能

减低其毒力。但因为几种不同的变异菌可独立地引起耐异烟肼，所以不能认为所有的耐异烟肼菌株比敏感菌株的毒力弱。

牛型分支杆菌感染

如图 11 所示，人类结核感染与牲畜结核感染情况的联系非常密切。但随牲畜感染率的增加，每 1 000 个结核菌素阳性反应者中的患病人数下降（图 65）^[50]。这提示牛型结核杆菌感染后结核发病的危险性明显低于人型结核杆菌的感染。利用数学模型，Magnus 评估了牛型和人型结核杆菌感染后结核发病率的不同（图 66）^[50]。人型结核杆菌感染后结核的发病危险性是牛型结核杆菌的 7 倍到 12 倍。这些资料显示，牛型结核菌对于结核的感染流行是一个重要因素，但对随后发病率的影响就不如人型结核杆菌（Koch 对于牛型结核菌不如人型结核菌重要的判断并不都是错误的）。

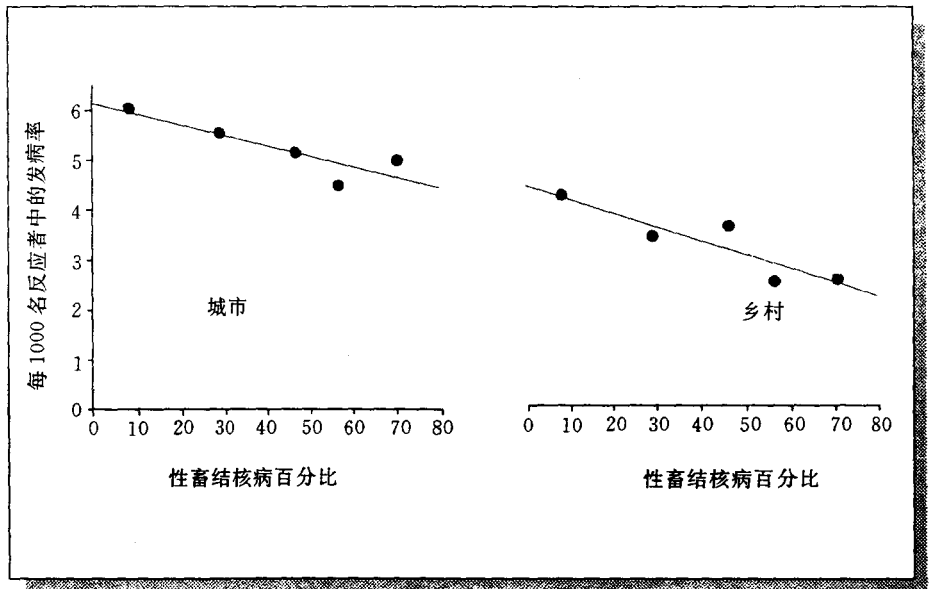


图 65. 丹麦结核病牲畜患病率与人类结核菌素反应者中结核病发病之间的相关。图表经世界卫生组织许可后制成。

再感染

1927 年，首先在挪威进行了一项卡介苗接种与未接种的对比研究^[248]。研究发现，在实习护士刚参加工作时，结核菌素阳性护士的结核发病危险性低于阴性者。从这项研究中，可以推测以前存在的结核感染较首次感染能对再次感染有保护作用。但

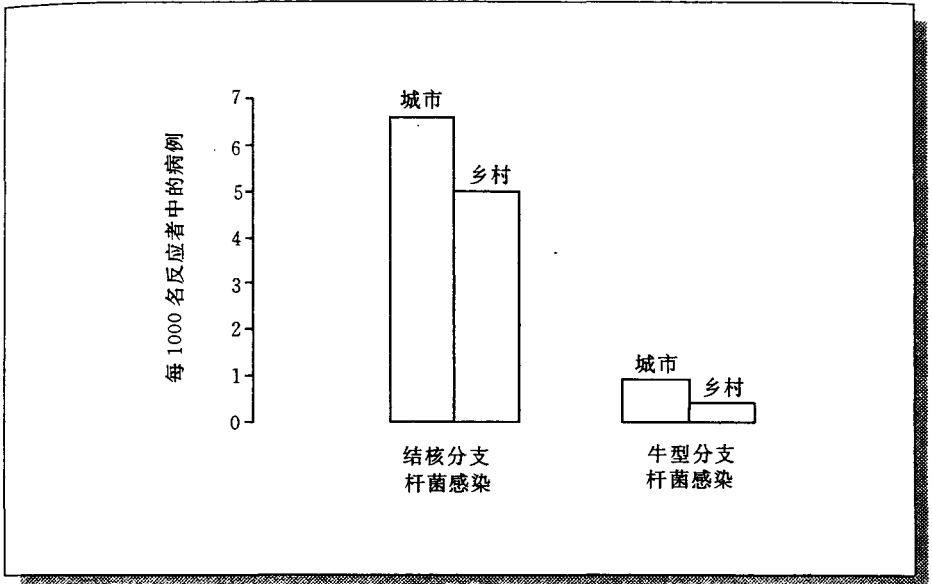


图 66. 对20至39岁单纯牛型结核菌素反应者和人、牛双型或仅人型结核菌素反应者发病率的估算。资料来源 [50]。

这种观点并不一定都正确，因为进入研究的以前存在而不知何时发生结核感染的对象确切说已逃脱发病的个体，他们可能有较好免疫力。因此，如果感染发生，总体来说那些以前有过结核感染的个体要比从未感染过的个体有更好的防御机制。鉴于随访调查发现从未感染过的护士在接种后其结核发病的危险性与以前有过感染者的相似，并低于那些从未感染过且未进行接种的护士，所以人们可以推断，先前的结核感染确实能够提供一些对再感染的保护。从免疫学来解释，这是由于在以前结核感染的个体，其细胞免疫系统对于细菌的增殖和播散的反应准备比没有准备的免疫系统更迅速。

然而，对再次感染的保护是不完善的。对此有大量有趣的证据。研究发现再感染造成的疾病常发生在已治愈的由敏感菌株感染引起的病例。这些已治愈患者的再次发病均存在抗药性的菌株^[249~253]，在第一次和再次发生结核病的菌株具有不同的噬菌体类型^[254]或限制性内切酶片段长度多态性 (RFLP) 结构^[255~257]。Vynnycky 和同事采用数学模型对由初次感染所获得的对再次感染的保护作用进行了评估^[258]。在考虑年龄因素影响的情况下，通过对英国和威尔士病人报告资料的分析认为，成人初次感染所获得的对再次感染的保护大约为 40%。这种较低的保护水平（与卡介苗接种研究所获得的较高的保护作用比较）可能是因为大部分病例中结核杆菌全部是由宿主排出的^[259]。与长期随访 BCG 接种研究所观察到的结果类似，随着首次感染的结核杆

菌的完全清除与再次感染的时间间隔的不断延长，免疫记忆效应将不断减小，导致机体防御功能的降低。

描述性流行病学：发病率

在不同的人群和人群段结核的发病率有很大的差异。这些差异可能主要是由于结核杆菌感染率的不同所致。另外，也有可能是由于已存在的感染发展为疾病的危险性不同所致。一般来讲，发病率增加的原因是很难确定的。但是，确切的流行病学描述为确定少数传染源，可不考虑病因学方面所致发病增高，而对于检出那些需要特别注意的人群和人群区段，是很有帮助的。

工业化国家的世纪趋势

在本世纪，工业化国家结核病迅速下降。在美国，1953年开始使用统一的报告系统，从那以后，结核病发病率逐年降低，很少有例外，直到1985年（图67）^[260~263]。1980年大量印度支那难民的涌入暂时中断了结核患病率的稳步下降^[264]。1985年平均每年5.7%的下降速度被中断^[265]，从1986年开始上升^[266]。

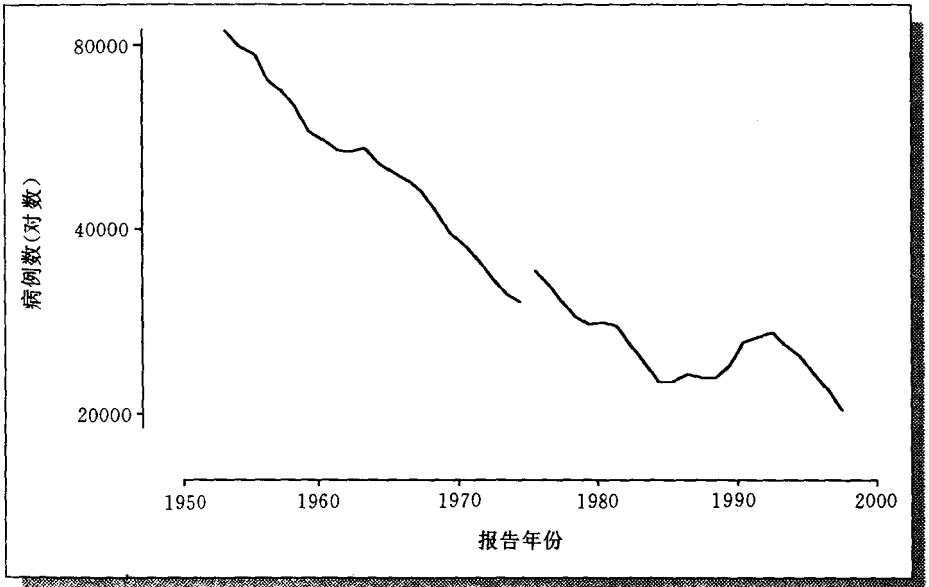


图 67. 1953 至 1997 年美国结核病例报告数。资料来自 [260] [261] [262] [263]。

1985 年结核病发病率达到一低点后，报告的结核病例数就开始增加，直到 1992 年才又开始逐年降低，直至 1997 年^[263,267]。其中部分原因是由于 HIV 的流行，

无家者和药物滥用的增加以及某些结核病较流行国家移民的涌入，另外，生活条件的恶化，医疗保健的缺乏也被认为是发病率增高的因素^[268,269]。结核病发病率的增高在纽约是非常显著的，纽约的结核发病在 1978 年达到低谷后逐渐增加^[269]。很明显，HIV 的感染不能完全解释这种增加，这种增加在 HIV 感染前已开始，而 HIV 感染对结核病增加有显著影响。

可以注意到，自从 1992 年美国结核病发病率又一次开始下降以来，唯一与以前有改变的因素是有足够的用以控制结核病的资金。这些有力的证实，尽管有 HIV 感染，无家可归，药物滥用和移民涌入等其他因素存在，但 80 年代结核病发病率的再次上升主要是因为缺乏管理这些问题的能力。

与美国类似，14 个欧洲国家的结核病病例的粗略统计显示，自 1974 年至 1991 年逐步降低，平均每年下降 5.4% (图 68)^[270]。几乎参与这项研究的 14 个国家的结核病发病人数在整个观察期都是下降的 (图 69)^[270]。但不同国家的下降速度不同。一般来说，开始时发病率较高的国家，其下降速度比那些开始时发病率较低国家要快。图 69 也显示了报告中的不规律性，尤其在两个国家中，因此在解释获取的数据上要格外小心。虽然在观察的开始阶段，不同国家所报告数据的变化范围很大 (1974 年 7.8~76.3/10 万人，几乎是 10 倍的差异)，但在观察的末期，这种差异是很小的 (1990 年 6.6~19.7/10 万人，仅为 3 倍差异)。在其中一些欧洲国家，结核病报告率在近几年没有明显下降，而在某些国家则可以观察到发病率的增加。

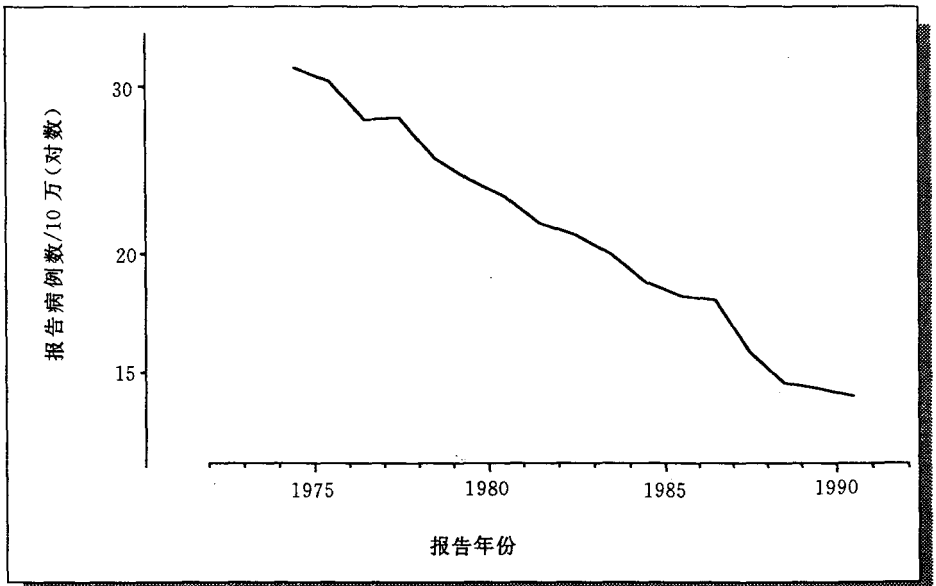


图 68. 1974 至 1991 年西欧 14 个国家总的病例报告趋势。图表经 WHO 许可后制成。资料来自 [270]。

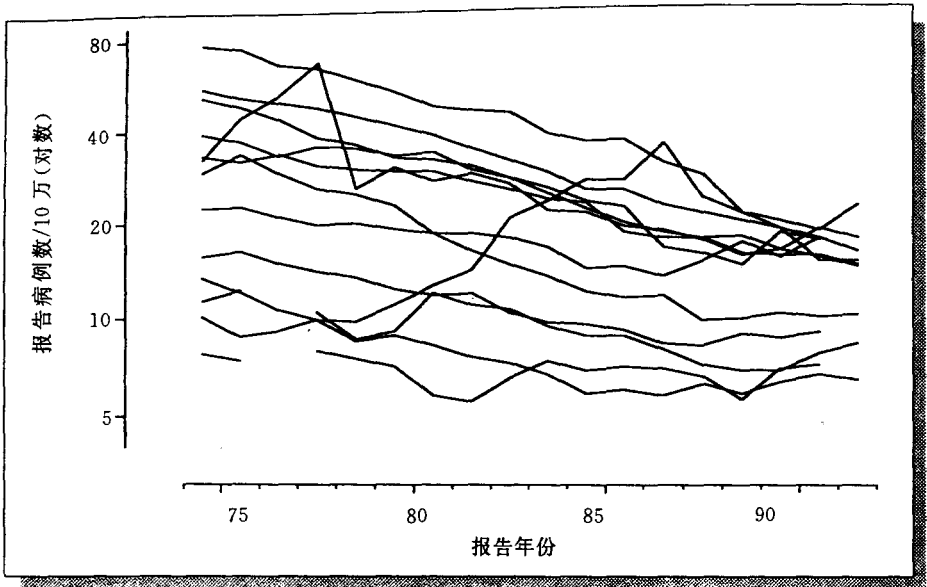


图 69. 1974 至 1991 年西欧 14 个国家结核病报告例数的变化趋势, 资料来自 [270]。

Härö 对芬兰结核病数据的全面分析揭示了过去结核病发展过程中的某些问题^[9,271]。其中一点在控制结核病流行的进展, 即患病年龄结构改变。Härö 计算了经年龄调整后的结核病例的发病年龄中位数 (图 3)^[9,271]。直到 1975 年, 女性患者一直较男性患者年轻, 但随后男性患者的年龄中位数则低于女性。平均年龄, 或可能为更好测量指标的年龄中位数, 向高年龄组的移动显示了社会危险因素减少^[272]。这表明了结核杆菌传染的下降, 而那些增加的病例比例则是来自许多年前已感染者的发病。这种转变提示只有极少数人感染结核菌的队列已逐渐成功地替代了那些在感染机率很高时出生的队列。

横断面的信息是很有用的, 但是它可能隐藏连续队列中潜在的流行病学信息。Andvord 在 1930 年建议研究一代人的结核病, 即出生队列结核病的发展情况^[273-275]。这一建议由 Frost 发表^[276], 并引起了流行病学家对出生队列分析的注意^[277]。

一般的结核病报告系统提供每年报告病例的年龄别发病率图表 (横断面报告)。不同年龄组的病例也可以被视为在不同年份出生人群的病例 (即属于不同的出生队列)。如果横断面调查有年龄组的, 例如横断面调查每 10 年进行一次, 而每次调查中每一 10 岁组的年龄是可知的, 那么就可以知道每个出生队列的发病率。例如, 在 1975, 1985, 1995 进行调查, 在这些年中发病患者平均年龄定为 5 岁 (0~9 岁), 15 岁, 25 岁等。在这个例子中, 1995 年平均年龄为 25 岁的人属于 1970 年的出生队列。

在 1985 年调查中，1970 年出生队列为 15 岁，在 1975 年调查中其为 5 岁。除了年龄作用的信息外，这种分析也给出了关于出生队列效的信息：它可以对每个连续的出生队列监测发病率（在这个例子中是发病率，但它也可以用于感染或死亡率）。如果有足够详细的信息可以得到，三部分内容均可以被检查。除了年龄和出生队列在发病率上的作用外，特定时间，如战争期间，一定会出现特别高的发病率。

Härö 分析了呼吸系统结核病发病率横断面调查和出生队列数据^[9,272]。在横断面调查中，如图 70^[271]所示，年龄别尤其是后几年发病报告率的增加，在高年龄组达到顶峰。由于年龄别报告率和报告年份是同时存在的（以 5 年分组），因此可以分析出生队列中的年龄别报告率（图 71）^[271]。在每个连续的出生队列中，呼吸系统结核病均在年轻人中出现高峰。这一现象在结核病发病率下降时亦可以发现：横断面调查在高年龄组中出现的峰值仅是这一队列年轻时较高发病率的一个残余。在美国纽约北部的研究亦获得相似结果（图 72）^[278]。

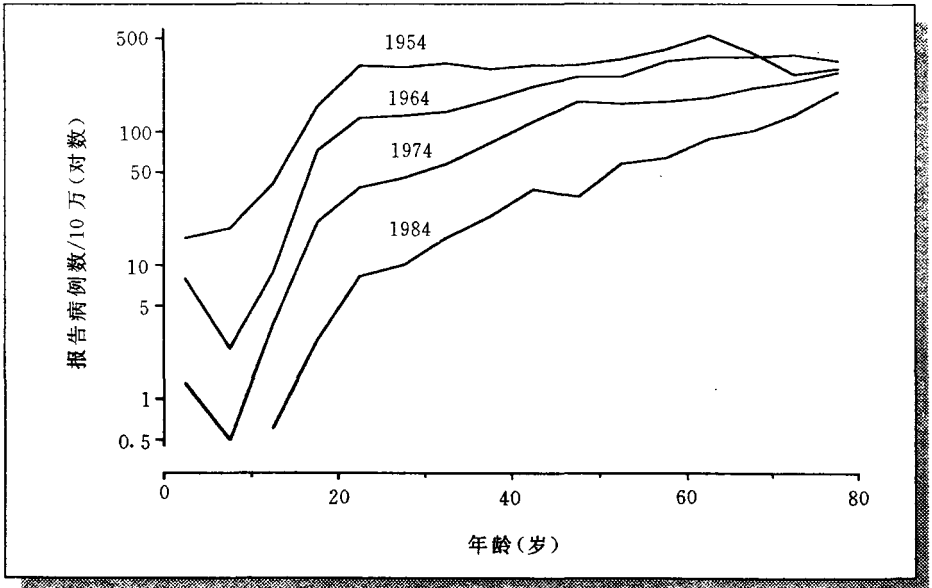


图 70. 1954 年至 1989 年横断面观察芬兰男性特定年龄结核病报告率。资料来自 [271]。

疾病频率的地理差异

在国际上不同地区进行结核病发病率比较，存在许多问题，这主要是由于对病例的定义^[279,280]，病例报告的标准^[281]和报告分类^[282]等的不同所致。在加拿大、美国等移民众多的国家中可以获得比较这些相对差别的标准。这些国家结核病病例的报告

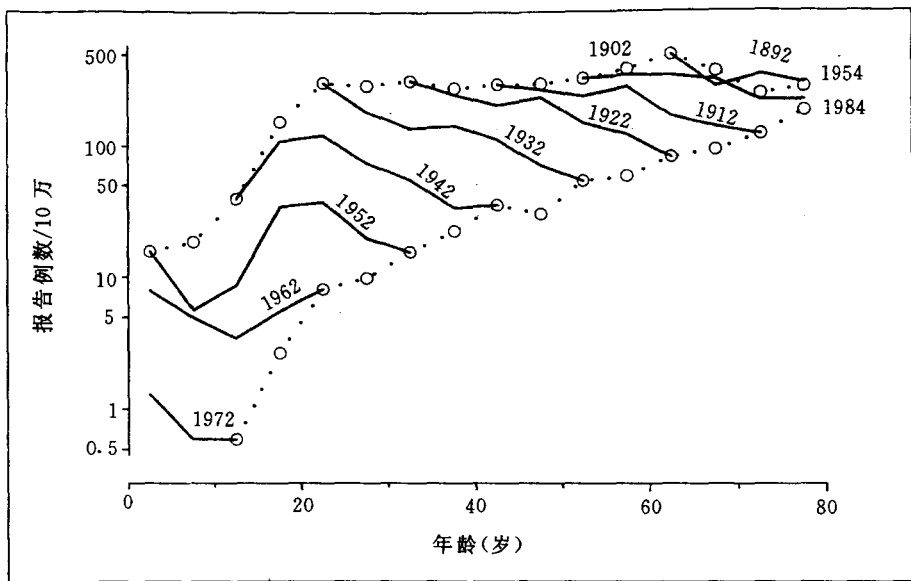


图 71. 芬兰男性中特定年龄结核病例报告。1954 年和 1984 年横断法观察 (点和空心圆组成的虚线)。1892 至 1972 年用出生队列法分析 (实线)。资料来自 [271]。

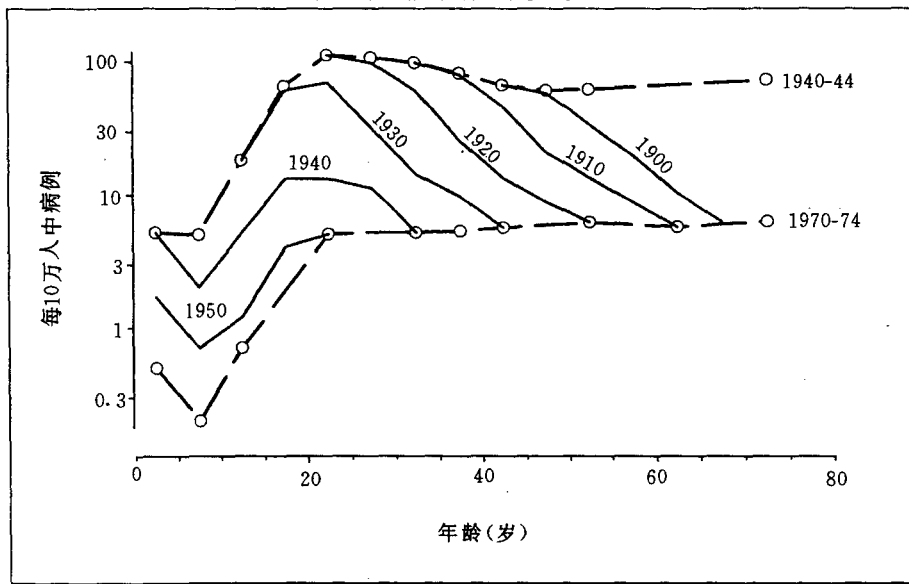


图 72. 美国纽约北部女性特定年龄结核病例报告。1940~1944、1970~1974 横断法观察 (虚线与空心圆) 1900~1950 年用出生队列法分析 (实线)。图表经美国流行病学杂志允许再制。资料来自 [278]。

依据统一的病例定义标准，因而来自世界各地不同人群的报告率可以比较。Enarson 分析了来自加拿大不同人群的报告率的情况，发现在加拿大出生和在国外出生的患者存在很大的差别（图 73）^[283]。危险率最高人群（菲律宾移民）和最低人群（比利时、荷兰和卢森堡移民）的发病率相差近 30 倍。美国 McKenna 报道了相似的分析结果，同样表明了不同国家移民的结核病报告率的不均匀分布的特点（图 74）^[284]。

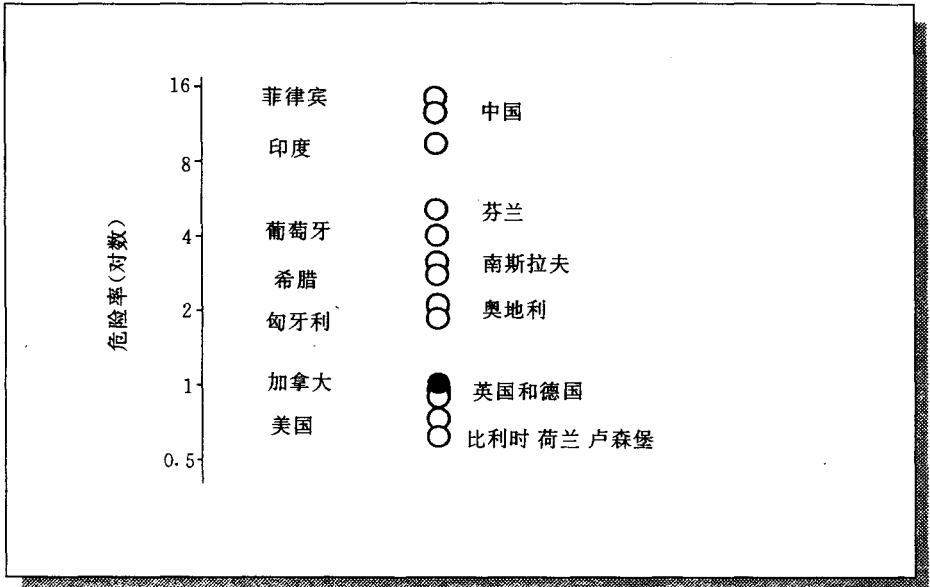


图 73. 在加拿大本土出生和在国外出生的结核病人病例报告的相对危险性。资料来自 [283]。

尽管存在许多困难，Murray 等^[285]、Sudre 等^[286,287]、Raviglione 等^[288]和 Dolin 等^[289]仍努力去估测世界上结核病的预期发病率。由于结核病报告数据的质量不高，因此估测工作并不容易。图 75 是 Dolin 等人所做的具体估计。资料显示，每年源于东南亚的病例数最多，几乎占世界总病例数的一半。而据估计发病率则在非洲最高，在工业化国家最低，两者之间相差近 10 倍。

Sudre^[286,287]和 Dolin^[289,290]估计九十年代初每年新发结核病病例数大约为 750 万至 800 万人。

人群发病的差异

年龄

人群中不同年龄组的疾病发生频率存在显著的不同。此外，不同年龄组的结核病

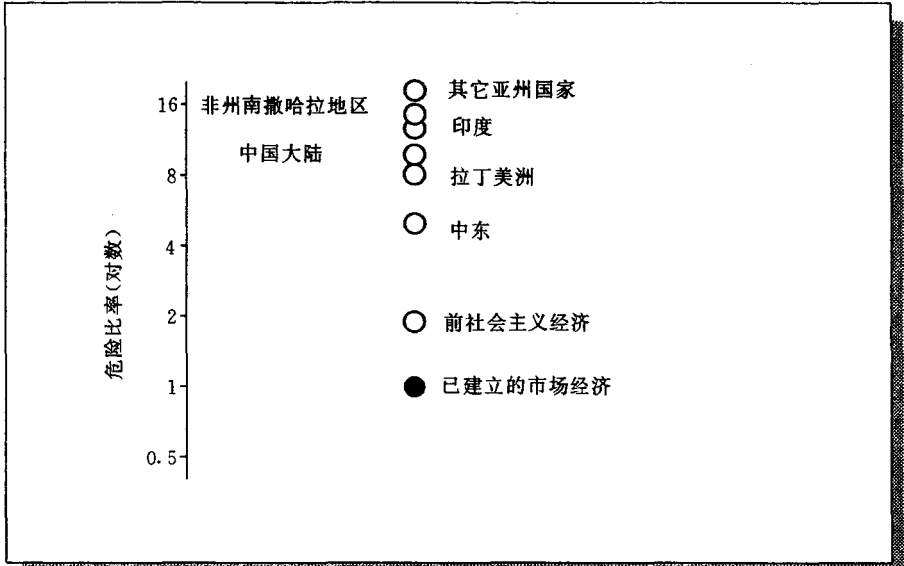


图 74. 美国本土外出生的人群中校正后的结核病发病率比值。资料来自 [284]。

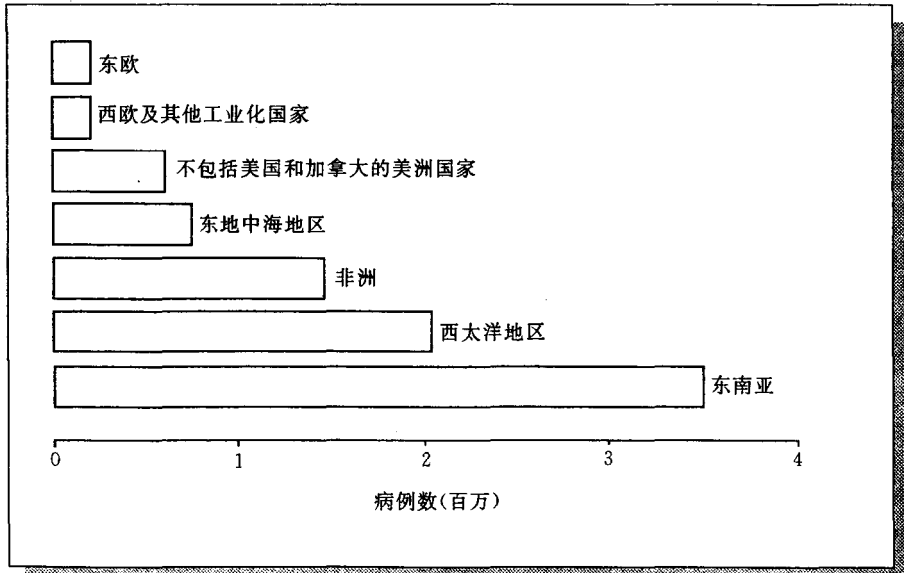


图 75. 1995 年世界结核病估算发病率。资料来自 [289]。

发病率在国家内部随时间变化很大，在国家之间这种变化是一致的。如前所示，在感染危险性迅速下降的国家，结核病患者年龄中位数明显升高。因此，感染人口的年龄段日益提高^[271]。挪威 Bjartveit 对不同年龄组女性传染性结核病报告率的比较研究清楚表明，1946 年对年轻成人造成巨大的危险因素在 1972 年已完全消失（图 76）^[291]。在 1972 年，结核病报告率与 1946 年相比已变的很低，现在且最高报告率是在人群的老年龄段。

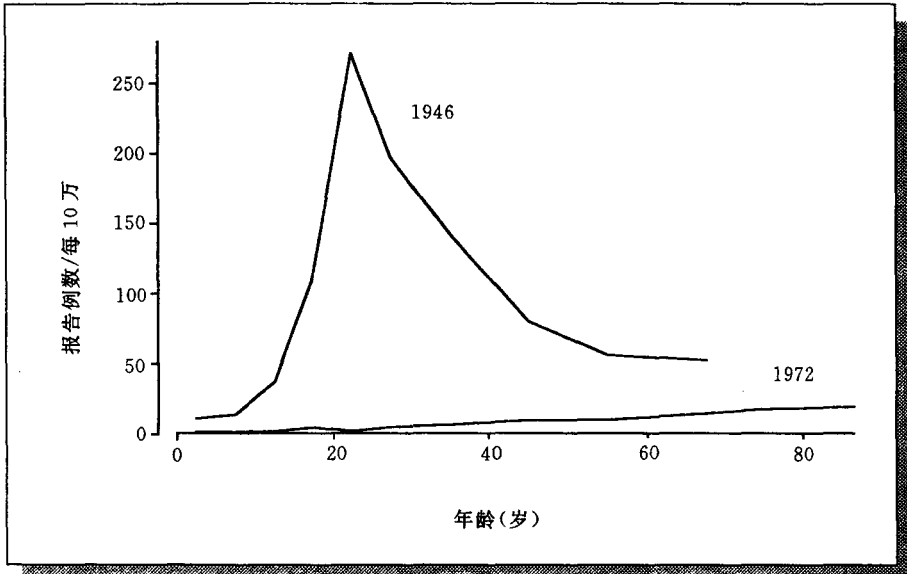


图 76. 1946 年和 1972 年挪威女性中传染性结核病年龄别的病例报告率。图表经欧洲呼吸协会杂志许可后制成。资料来自 [291]。

对比之下，在许多低收入国家，当前结核病发病率在年轻成人中仍普遍处于峰值，如塞内加尔的报道所示（图 77）^[292]。

性别

事实上，所有国家男性结核病的报告率均高于女性^[293]。疾病的报告是一个过程中多个环节共同合作的结果，其中包括下列因素：感染的流行情况，感染后患病的危险性，病人的诊断途径，卫生保健系统报告规程等。很早就证明成年男子不同年龄感染率高于女性（图 29~31），但不同条件下差别不同。从感染至发病的过程中的危险性在女性与男性中也有所不同，且随年龄变化。这种不同的观察结果被性别问题搞得更加复杂，男性和女性在结核病诊断服务途径方面的差异也使对流行病学差别问题的解决变得更加困难。而如果男性与女性得到相同的健康服务，则就很容易确定这个国

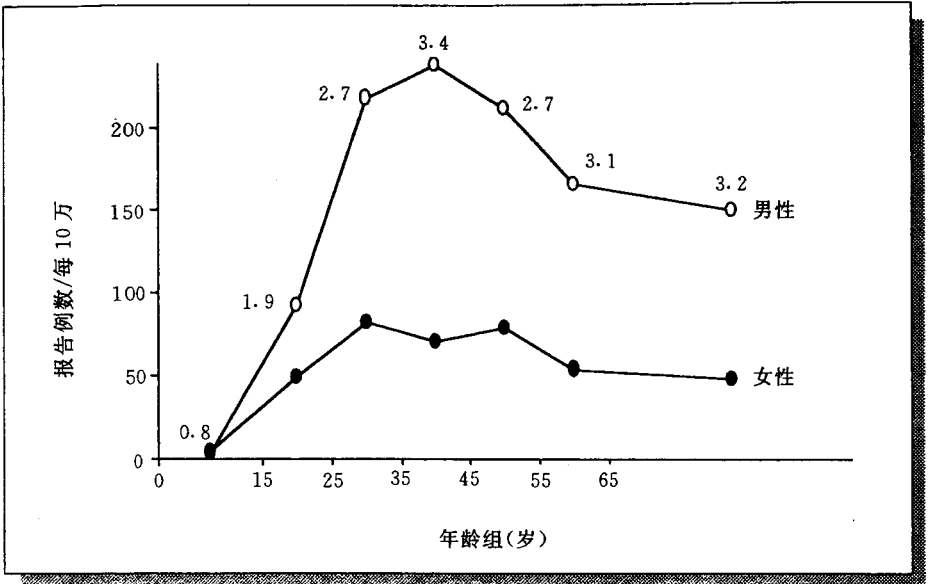


图 77. 1997 年塞内加尔女性与男性中痰菌涂片阳性的年龄别病例报告率。男性曲线上的数字表示男性与女性相比较年龄分布的相对危险性。图表再制作资料来自 [292]。

家的流行病学问题。因此，在美国^[294]等许多工业化国家所观察到男与女 2:1 的结核发病比例就可很好地被男性感染率通常高于女性的论断所解释^[295]。

当结核病年龄结构变化时，男女结核发病率的比例也随时间变化，甚至在同一国家的不同人群中也可能有变化。丹麦的调查证明该点^[102]。哥本哈根从 20 世纪 20 年代初到 20 世纪 60 年代末期，男性发病比例持续高于女性，而在丹麦其他地区，该比例在整个时间内是相反的（图 78、图 79）。哥本哈根以外的地区在 20 世纪 40 年代中期之前，男性发病率持续低于女性。只是在观察的后期两者变得相似，实际上在观察末期男性发病变得较高。可以想象，这种现象的原因在于女性结核感染率与男性比较非常相似（但略低）（图 29），而在本世纪初年轻女性中发病较高。随流行病学状况的改善，结核病患者年龄增大到由感染到发病的危险在性别间发生转换，成为男性发病的危险性大于女性。

社会经济状况

贫穷与结核病发病率密切相关^[296,297]。虽然这些分析是以人口普查^[296]或邮编^[297]作为基本单位的社会生态学研究为基础进行的，但显著的差异使二者这间的联系强度更趋向于可信的因果关系。在美国纽约北部进行的研究证实了各种研究的相似

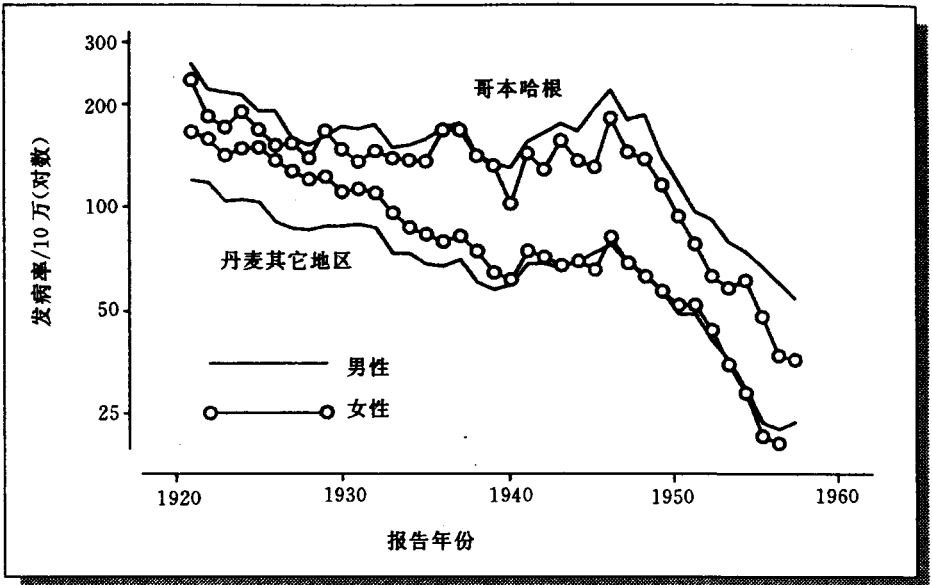


图 78. 1921~1957 年丹麦哥本哈根及丹麦其它地区男性 (实线) 和女性 (空心圆连线) 肺结核发病率。图表经 WHO 许可后制成。资料来自 [102]。

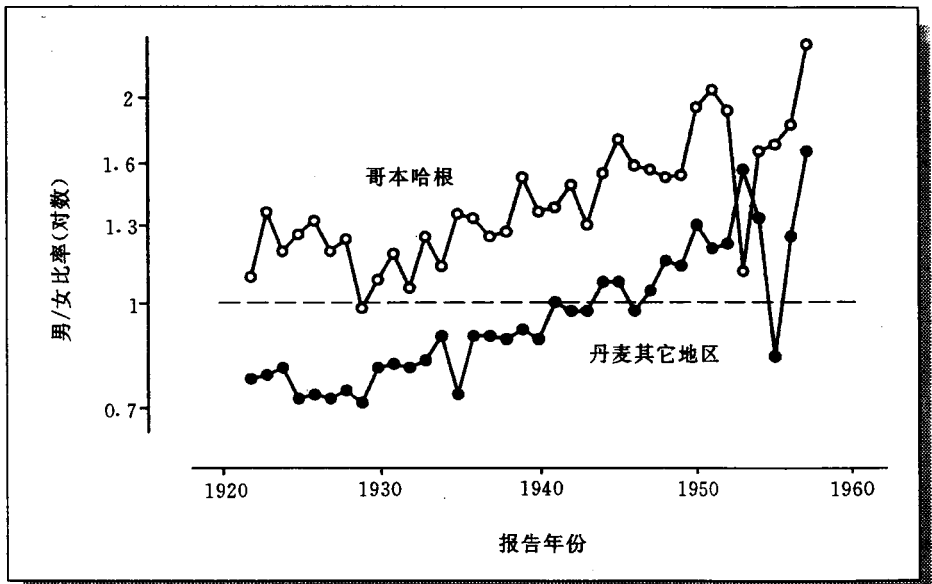


图 79. 1921~1957 年哥本哈根及丹麦其它地区男/女比率。资料来自 [102]。

结果 (图 80)^[278]。这种现象至少是如 Kuemmerer 和 Comstock^[112]所分析的是由于潜在的结核感染率不同所导致的。很明显,低社会经济状况导致居住条件拥挤,这种条件利于增加结核菌的传播,导致较高的结核感染率,随之发病率也升高。

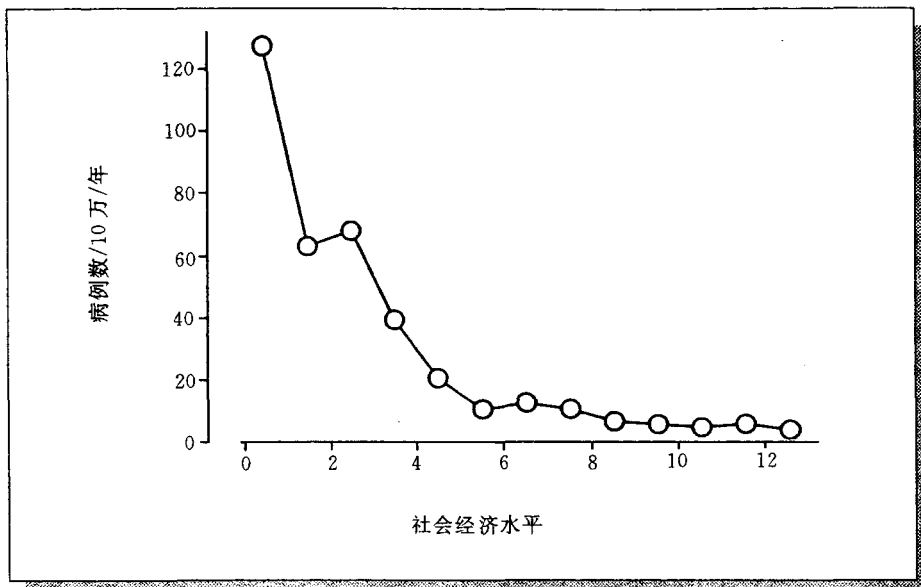


图 80. 1973 年美国纽约北部按社会经济水平的结核病发病率。图表经美国流行病学杂志许可后制成。资料来自 [278]。

贫穷也会导致医疗保健服务的缺乏^[298],从而延长了结核病患者的传染期,进一步增加了与这些患者接触者感染的危险性。

种族

不同种族的少数民族发病的差异,特别是在美国,进行过详细地研究。自从发病信息开始记录以来,少数民族结核发病率高于非拉丁美洲的白人(多数民族)的现象就被注意到^[266]。美国白人和非白种人的这种差异逐年增加,而且在 HIV 感染开始影响结核病流行以前就已存在(图 81)^[266]。美国结核病发病率在 5~14 岁年龄组下降最多,在许多年龄组女性比男性下降得多,而且白种成人比其他各种族成人下降更为显著(图 82)^[266]。然而,鉴于亚裔移民迅速增加,导致非白种人数的改变等混杂因素的影响,对此信息解释应更为慎重。

由于许多儿童几乎没有症状,或被忽略,所以已知病儿仅是所有有病儿童的一小部分。不过,未来的结核病例将从这些无症状的孩子中产生。美国少数民族年轻成人

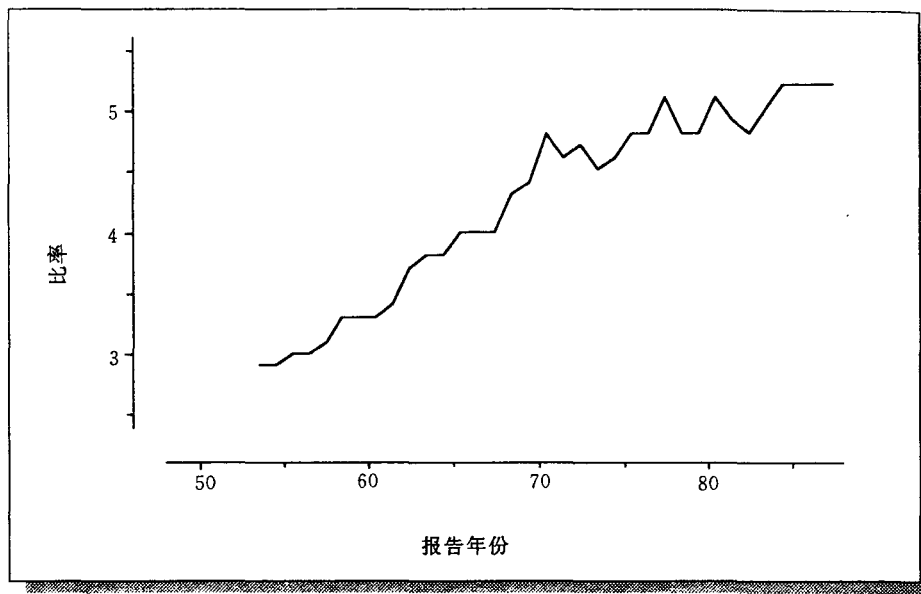


图 81. 1953~1987 年美国白人/非白人结核病病例报告比率。图表经美国医学会许可后制成。资料来自 [266]。

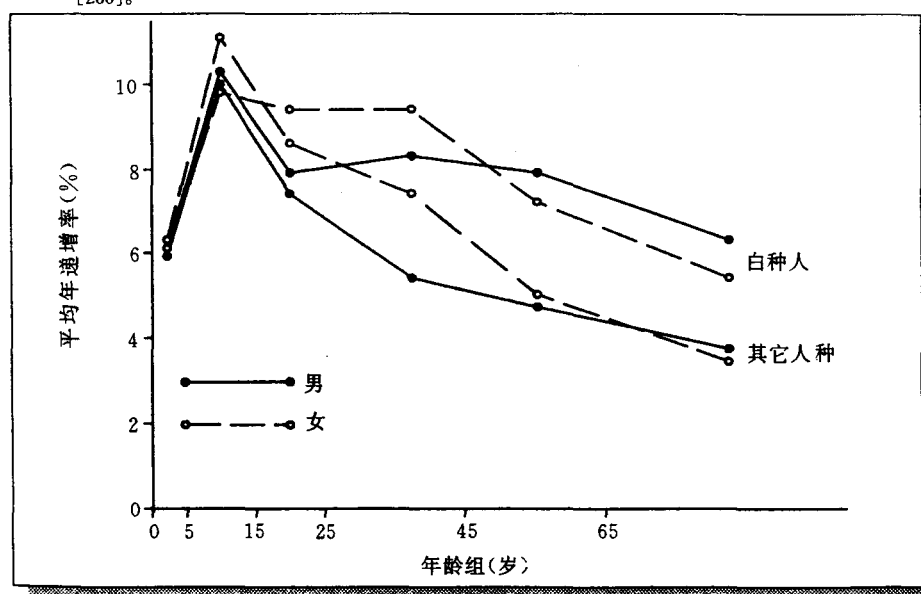


图 82. 美国 1963 至 1984 年按年龄、性别及种族的结核病报告率的平均年递减百分率。图表经美国医学会许可后制作。资料来自 [266]。

结核病的增加对本国未来该病的流行有着潜在的严重影响。儿童结核病总是能表示近期结核菌的传播情况，同时也提示公共卫生系统对有效控制结核病流行工作的失败^[299]。1992年报道，美国儿童结核病例的数量从1987到1990年增加了三倍^[300]。通过对不同种族的分析表明，直到大约1989年白人（包括西班牙后裔白人）和黑人的发病率以同样速度下降。而后，白人发病率迅速提高，黑人发病率基本保持不变，这种状况直到1992年（图83）^[260,261]。这些数据表明在美国近期结核病升高对少数民族儿童传染影响并不比对白人儿童强。

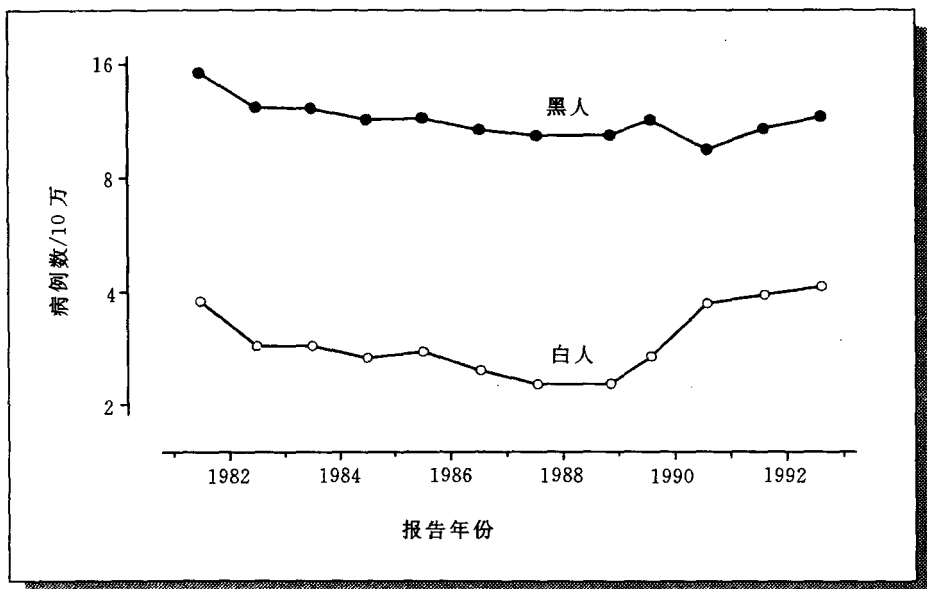


图 83. 1981 至 1992 年美国白人与黑人儿童中结核病发病率。资料来自 [260、261]。

移民

在美国，东南亚国家的难民和其它移民者中存在的高发病率的情况很大程度上可以由其原来国家高结核菌感染所致，这种高结核感染人群是产生大量病例的来源。

从高发病率到低发病率国家的移民呈全球性持续增加。这就导致对许多工业化国家结核发病率不断增加的影响，如瑞典的情况所示（图84）^[282]。当瑞典出生居民的结核病发病率在1984~1993持续下降，仅在1995年有一个小的上升时，而外国出生居民的结核病发病率却在同一观察期内迅速增加。结果导致总的发病人数在近期保持稳定。相似的观察在欧洲的其它国家也报告过^[302]。通过欧洲肺结核监督项目，在世界卫生组织欧洲地区 总共 13 个会员国家共报告了 100 例以上结核病例，并提供了这

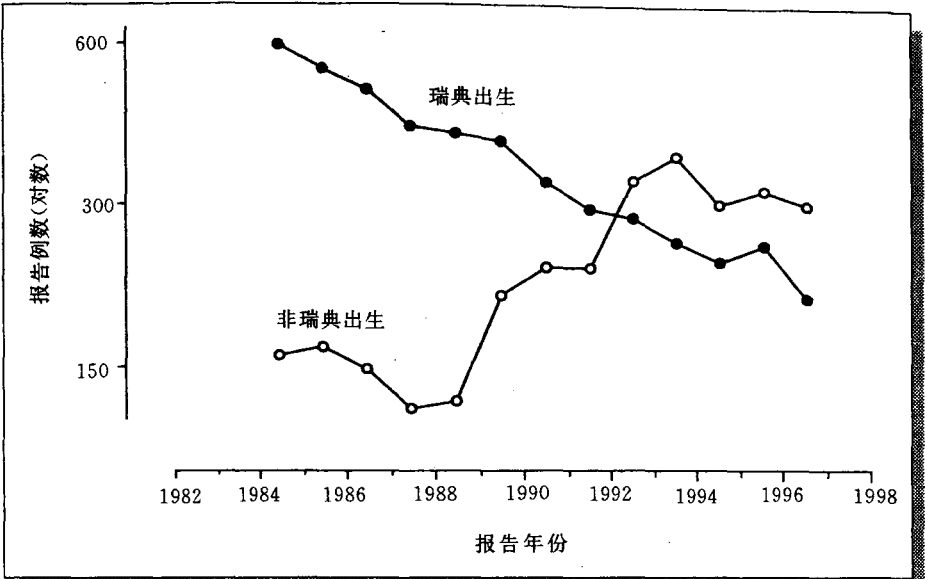


图 84. 1984~1995 年瑞典按出生国家的结核病病例报告数。感谢 Romanus V, 瑞典传染性疾病预防控制研究院。资料来自 [282]。

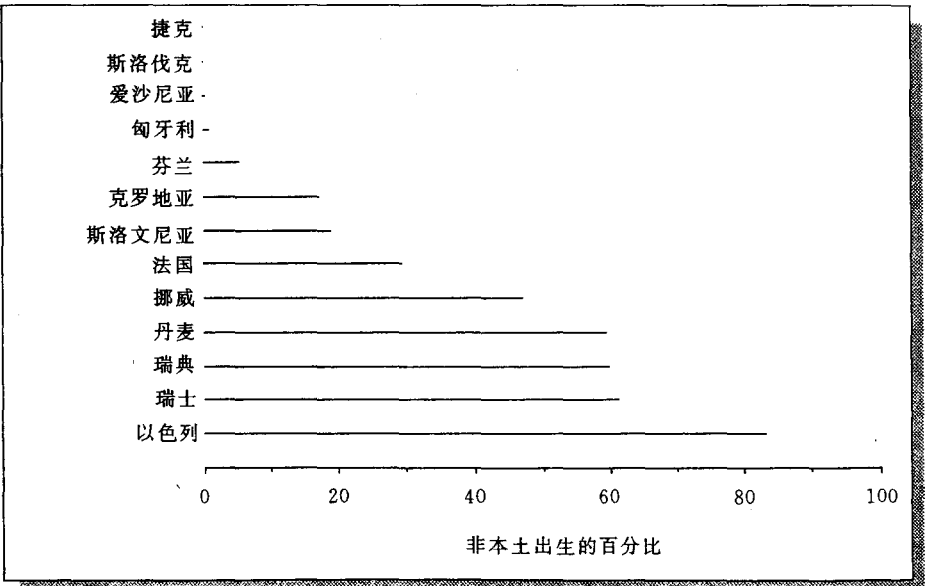


图 85. 1996 年国际卫生组织欧洲地区 13 个国家对非本土出生人病例报告的比例。资料来自 [282]。

些患者的出生国家。图 85 表明 1996 年全部病例中外国出生者的比例范围，从捷克的 0% 到以色列的 83%。

本土人群中结核病复治和来自移民中的病例，无论相对和绝对地都使结核病更加显著。本土和外国出生居民的结核病流行病学通常有很大的不同（图 86）^[303]。本土居民的结核病发病高峰多见于老人，而外国人的结核病发病高峰通常在年轻人中出现，这反映其原来国家的结核病状况。

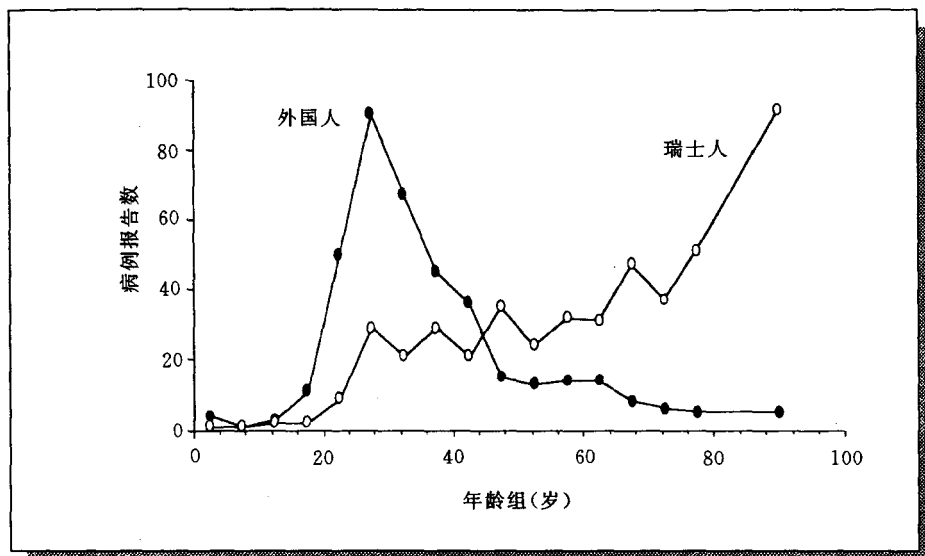


图 86. 1990 年瑞士本地人与外国人分年龄（5 岁）结核病报告病例数。经瑞士公共卫生联邦办公室许可后制作。资料来自 [303]。

来自荷兰的有限证据表明，国外出生居民的结核病对本地居民结核病的流行病学产生了一定程度的影响^[304]。不过这种影响是相对较小的，并且看起来即使平衡被打破，也不会影响大多数工业国家本地居民结核病发病率总的趋势。蒙特利尔的一项研究表明，加拿大出生的在学儿童结核感染率与当地移民者的比例高低无关^[305]。然而，在世界上种族构成最复杂国家之一的美国，结核病的流行病学在主要居民和其它各种少数民族之间的区别长期以来一直很大^[266]。这就说明，结核在部分人群范围内的高发并不一定影响其它人群。许多研究证明，在密切或其他接触条件下结核病并不是很容易传播的。但研究也一致表明，生活中最密切的接触可从一未被发现的传染源获得最高的结核感染^[26-31]。难民、收容所的住客和外国劳工通常在工作和个人生活中与本地居民是相互分开的。外界环境迫使他们的生活居住条件非常拥挤，该环境条件下易发生结核菌的传播。因为多种条件的限制，这些人较贫困，难以获得医疗保健

的服务，传染性结核病不能得到及时的诊断而导致延误。

在英国进行的一次详细研究表明^[306]，那些在低发病率国家中居住很长时间的英国出生居民患结核的危险可能随时间的延长而减少。分析伦敦的全部亚洲病例发现，20年内从未回过亚洲的居民在其初次入境后发病比例最高（图 87）^[306]。那些重访过亚洲居民的发病情况在整个观察期间中平稳的分布，而如果根据其再次进入英国后的情况进行分析，则这种分布同那些从未回过亚洲的人相类似。这一分析表明从一个低感染环境到一个高感染环境（反之亦然）的重要性，同时说明在对原来国家访问时获得的近期感染具有十分重要的作用。

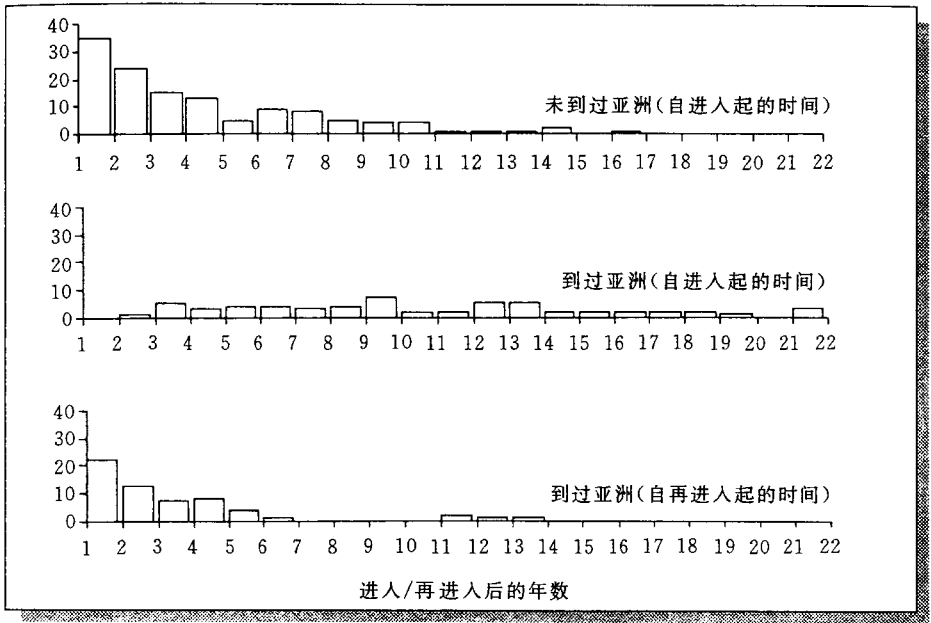


图 87. 生活在伦敦的亚洲人中，进入英国后从未返回过亚洲的与间断往返于亚洲和英国的人群中结核病的报告情况，资料来自 [306]。

从一个结核高发病率国家移民到一个低发病率国家，开始移民后患结核病的危险性最高，而且在持续较长时间内仍高于本地居民^[284,306,307]。显然这归因于移民人口中以前存在的较高的结核感染所导致的复发。

人口密度

通常农村不同年龄组结核感染率比城市低，所以农村的结核病发病率预计也低于城市。丹麦的两项研究确实证明了这一点^[308,309]。第一项研究比较了 1950~1952 年

乡镇与农村地区发病情况，发现农村地区的结核病发病率在观察的所有年龄组中一直都低于乡镇（图 88）^[308]。在第二项研究中，将 1960~1962 年首都哥本哈根的结核病发病率与农村地区比较，显示二者之间的差别依旧很大（图 89）^[309]。

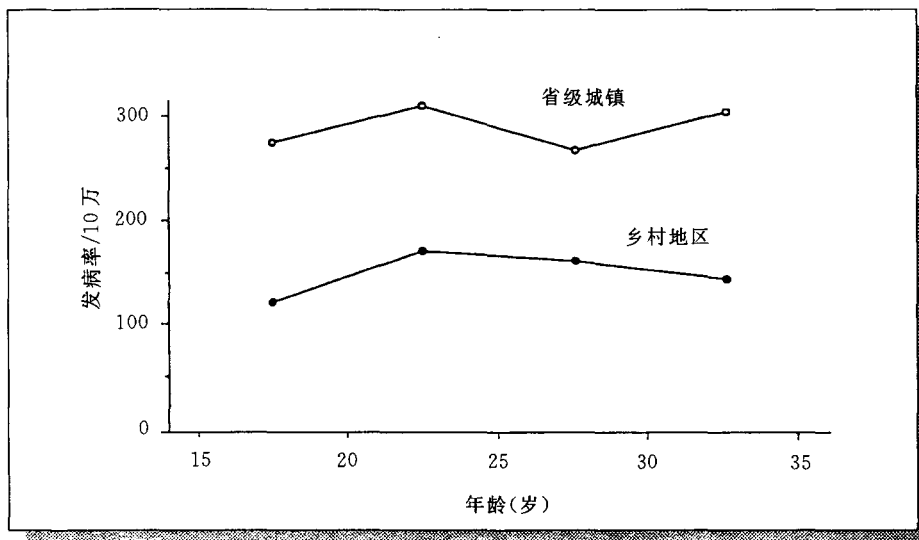


图 88. 1950 至 1952 年丹麦省级城镇与乡村地区男性肺结核的发病率。资料来自 [308]。

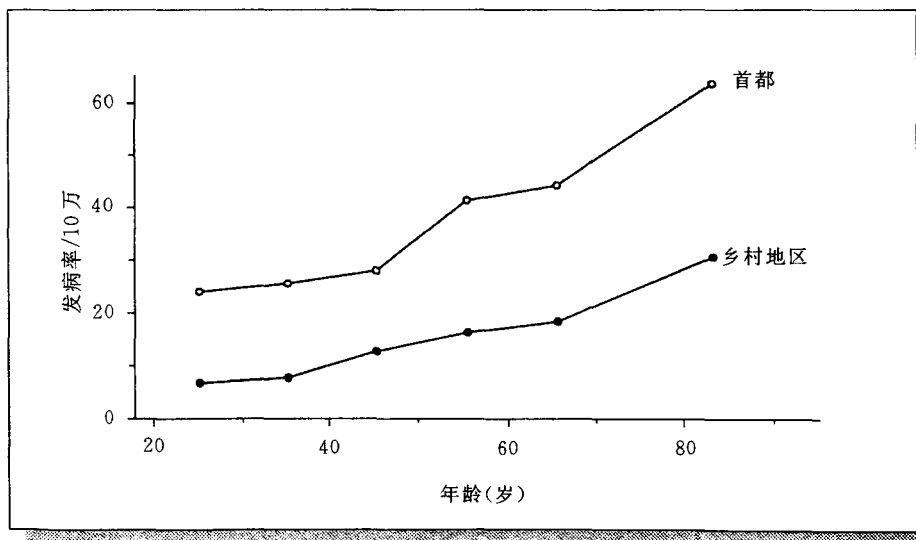


图 89. 1960~1968 年哥本哈根及农村地区已婚男性肺结核发病率。资料来自 [309]。

婚姻状况

一项在哥本哈根进行的研究表明不同婚姻状况的疾病发病率有很大差异（图90）^[309]。离异男性的肺结核发病率最高，已婚男性的发病率则最低。单身和丧偶男性的发病率居中。这些发现可能是由于不同婚姻状况男性的社会行为不同导致感染和随后的高或低的发病率。另外，可以肯定丧偶（鳏夫）对免疫功能会产生负面的影响，导致高感染结核菌的鳏夫人群中较高发病。

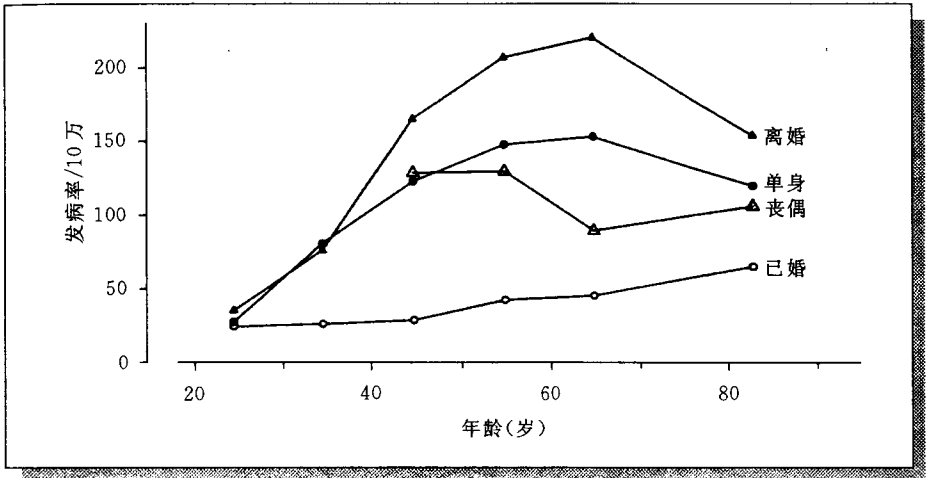


图 90. 1960~1968 年丹麦哥本哈根不同婚姻状况男性的肺结核发病率。资料来自 [309]。

物质滥用

尽管长期以来一直关注酒精消耗或其它物质的滥用与结核病发病率之间的关系，但是两者因果关系的流行病学证据尚不确定。加拿大酗酒患者的比例与结合发病率显著相关，但这很可能被社会经济状况所混淆^[296]：社会经济状况越低，酗酒者的比例越大，这两者均与结核病的发病率呈负相关。对物质滥用者（酒精和其它药物）的观察，多次显示了这些人群结核病的发病率高于一般人群^[311~314]。

其他危险人群

医护人员是重要的结核病患病高发人群^[315,316]。但美国大规模的研究表明，从事医务工作人员患病的危险性并不高于以基于人口统计中从事该工作人群的预期的结果^[317]。鉴于医护人员一般较其他职业工作人员有较多机会接触结核病患者，因此在结核病高发地区的卫生保健机构相对比较容易发现结核病高风险。相反，在结核病较少地区的一般人群中难以发现结核病高风险。

HIV 感染的影响

HIV 可以通过三种方式改变结核病的流行病学特征^[318]：

- 既往已有结核感染个体在感染 HIV 后引起的内源性复发。
- 存在 HIV 感染的人从感染结核菌进展为结核病。
- 因 HIV 感染而发病的结核病患者向一般人群的结核菌传播。

佛罗里达的一项回顾性研究^[140]和纽约州的一项前瞻性研究^[141]分别间接和直接的证实由内源性复燃结核病的病例占有非常重要的比例。在医疗保健机构的许多结核病爆发观察，明显表明由原发感染进展为结核病以及结核菌对易感个体的传播也变得非常重要^[319~326]。

意大利一所医院内的爆发证实了 HIV 影响结核的三种机制（图 91）^[319]。HIV 携带者中一未被发现的结核病例（假设由于既往结核菌感染的内源性复燃）导致在同一病房内 HIV 携带者中出现结核续发病例。这很可能是由于在 HIV 感染后直接结核感染发展为结核病。最终在非 HIV 感染人群中发生结核病的传播。

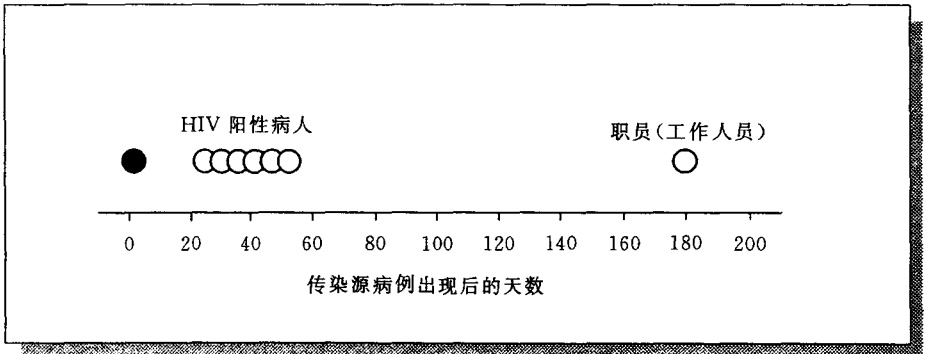


图 91. 在意大利 Verona HIV 传染病房中被一个已确诊为结核病的病人引发的继发病例。实心圆代表传染源，空心圆表示继发病例。资料来自 [319]。

从公共卫生前景来看，如果结核传播发生增高，应给予特殊的关注，因为这将导致感染人数的增加，而今后的病例将从感染者中产生。在一项研究中，5 岁以下出生在美国的儿童结核病的发生趋势作为近期传染的指标^[300]。采用这种方法，美国结核感染的危险性估计在 80 年代末和 90 年代初升高了 10% 以上。在一般人群中感染危险的增加可能会低一些，因为来自种族和少数民族的儿童不能成比例地代表美国的结核病人^[146]。

HIV 感染对于儿童结核的影响情况受到的全世界关注，而在非洲撒哈拉地区得到了很好的证实^[327~331]。虽然儿童在人群中不是流行病学重要的传染源^[332]，但他们是结核病流行过程中最敏感的指标^[299]，同时监测资料表明在许多国家，尤其是

HIV 流行影响较大的国家可能正在发生结核菌的大量传播。

美国和西欧

1985 年美国乔治亚洲首府亚特兰大召开的第一届国际 AIDS 会议上，来自纽约的流行病学专家报告了结核发病率增加的地理分布同纽约 AIDS 发病之间的联系^[333]。半年后，美国疾病预防控制中心（CDC）报道：正在进行的监测表明 1985 年前 39 周结核发病情况并未按照前些年预期的那样下降^[265]。随后 CDC 同州和地方卫生部门合作在佛罗里达^[140,154]和纽约市^[141]进行了几项研究，以便更好地判定结核和 AIDS 之间的联系，值得注意的是当时监测所确定的范围并未把结核病作为一个定义 AIDS 的条件。这次合作旨在获得关于在 AIDS 病人和没有 AIDS 的人中结核病的人口统计和临床特征的更多信息。这些描述性回顾性研究证实了在先前小范围研究中所提出的结论^[334]。应注意到以下几点^[335]，首先，在结核菌感染率很高地区的 AIDS 患者中结核病是很普遍的。其次，结核病通常是发现 AIDS 的条件，然后确定 AIDS 的监测。第三，AIDS 患者的结核病临床分型不同于传统的非 AIDS 病结核病的分类。

在佛罗里达的回顾性研究中，将已知 AIDS 的病例同本州登记的结核病患者进行比较，以确定结核病与 AIDS 患者的比例（图 92）^[140]。调查表明差别很大，频率由非拉丁美洲后裔白人的 2% 到海地人的 27%。出现这种差别的原因明显地是由于原结核菌感染率不同导致。由于结核菌是 HIV 合并结核发病的必要病因，因而在结核感染率低的人群中将很少发现结核患者。HIV 合并结核病的发生高低主要取决于人群中结核感染率的高低和 HIV 感染的流行情况，在某种程度上两类人群中有重叠范围（图 93）。佛罗里达^[140]的研究表明，不是所有患 AIDS 的海地人以前有结核菌感染，而且在佛罗里达的研究中，AIDS 的合并结核病也不是所有人均有以前的结核感染。大约推测，双重感染患者在 HIV 感染阶段中结核病发生的终生危险性可能在

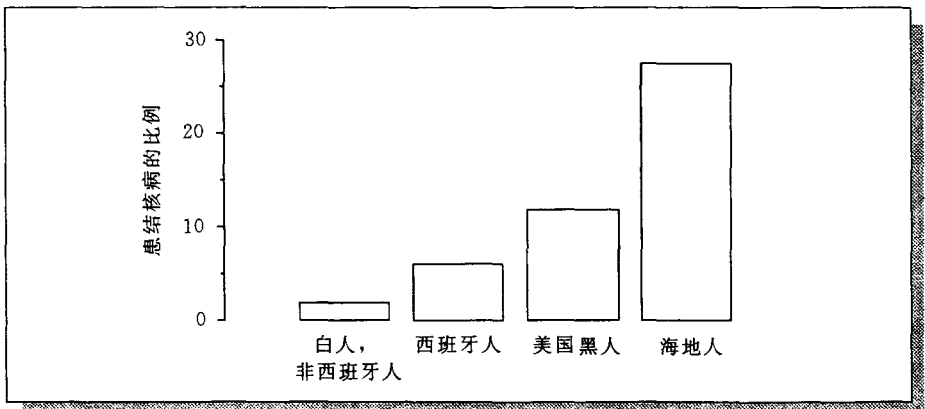


图 92. 1981~1986 年美国佛罗里达州，不同种族和民族的艾滋病人中结核病的比例。资料来自 [140]。

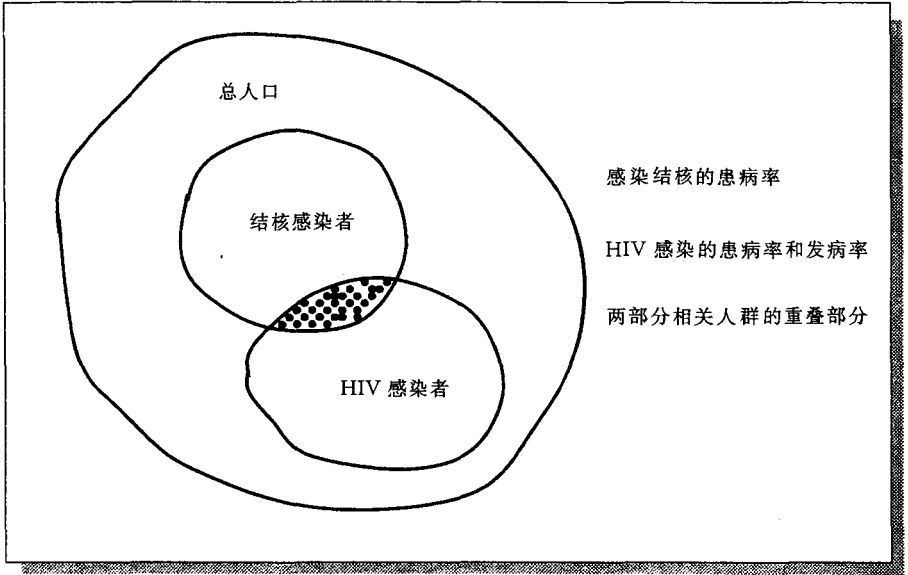


图 93. 在一个社区中与 HIV 相关联的结核病发生频率的决定因素。

30% 以上。

从年龄别感染率可以看出 HIV 感染主要影响 15~49 岁年龄组 (图 43~45)，而且 HIV 感染对于非洲撒哈拉地区结核病的影响十分不同于对美国或西欧的影响。

来自美国纽约城黑人的研究资料表明，HIV 感染似乎主要影响少数人种，而对于白人和非拉丁美洲后裔人群的影响则较小^[266]。并不是所有结核发病的增高都能归因于 HIV 感染，其他一些因素也必须考虑^[268,269,336]。不过毫无疑问，在美国 HIV 感染的流行，的确已在一些少数种族人群中引起结核病流行的恶化。由于这些人群中的结核病人在很大程度上影响处于生育年龄的人群，对后代传播的可能性要大于白人，而白人的结核病长期以来一直是一种老年病。

目前很少有证据说明 HIV 已严重的影响了大部分西欧国家结核病的流行病学^[270]，但是欧洲各国之间的差别很大，AIDS 病人的肺外结核的发病率就能证实这一点 (图 94)^[337]。发生肺外结核的 AIDS 病例的比例在西班牙和葡萄牙最高。这并不奇怪，因为据 1996 年报道，这两个国家在所有西欧国家中结核病的发病率最高^[282]。1988 和 1993 年间西班牙几乎 30% 的 AIDS 病人患有肺外结核^[314]。在西班牙东北部的加泰罗尼亚地区 (Catalonia) 从 1987 年到 1993 年，结核病的总发病率增加了 50%，其中有 60% 的增加都直接由 AIDS 导致^[338]。在欧洲其他国家，因 HIV 感染而导致结核病增加的报告并不多。但在法国巴黎^[339]、荷兰阿姆斯特丹^[340]等城

市，已注意到有较显著的影响。相比之下，HIV 感染对于英格兰和威尔士等地区的影响不很明显，据推断在 1991 年它对于结核病发生率的总影响是不大的^[342]。在苏格兰爱丁堡的一项研究中发现仅有 5% 的 HIV 感染者患结核病^[343]。

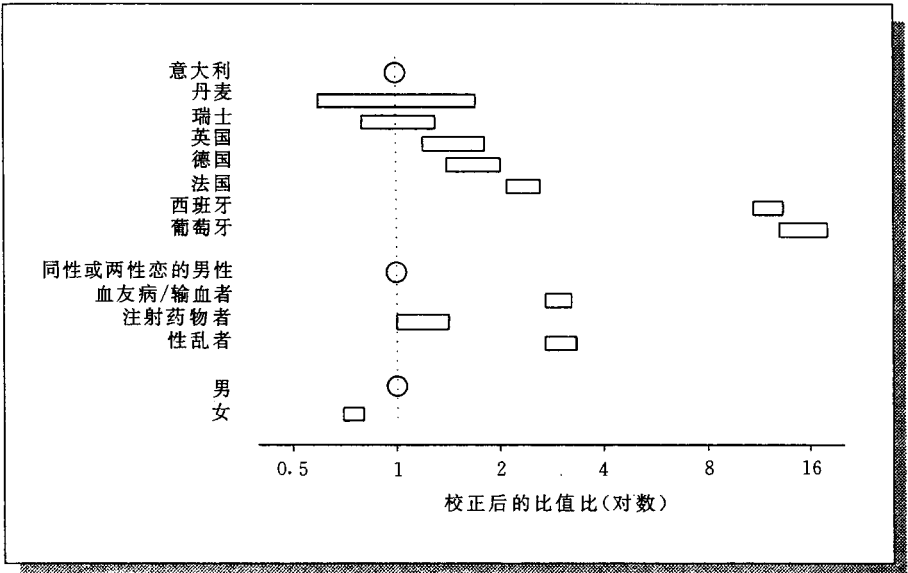


图 94. 在欧洲按国家 (仅为选择性的)、传播人群和性别，艾滋病的指征性疾病即肺外结核发生的相对比值，垂直虚线作为对比群，空心圆代表一个所指的变量，水平的长方形代表 95% 的可信区间。资料来自 [337]。

南撒哈拉非洲

在许多非洲国家的结核病的流行受到 HIV 流行的严重影响^[143,288,344,345]如果按照 1985 年以前的趋势估计，在 1985~1993 年的结核病患者中大约有 1/3，范围从 0~72% 不应发病^[346]。

在布隆迪，从 1984 年到 1991 年结核病的报告增长了 2 倍多^[347]。在刚果首都布拉柴维尔的一所医院，结核患者中 HIV 感染率在 1988~1992 的四年间就从 3% 增高到 24% [384]。在 Côte d' Ivoire (科特底瓦)，一项研究中 HIV 感染患者的尸检研究显示因结核死亡占了 32%^[349]。在 1985~1995 年马拉维报告的结核病例数几乎增加了 4 倍^[350]。在肯尼亚^[351]、赞比亚^[352]、津巴布韦^[353]和其他国家^[354,355]的报告均表明结核病报告数的大幅度增加至少有一部分原因是 HIV 感染造成的。

1984~1995 年坦桑尼亚的结核病例报告数呈指数上升 (图 95)^[356]。除病例率上

升以外，特别值得关注的是痰菌涂片阳性病例的年龄分布也发生了改变。从 1984 年到 1995 年，涂阳峰值明显向低年龄组转移（图 96）^[356]。这在流行病学上是危险的征兆，因为流行病学上的改善总是同结核病患者年龄中位数的增高相联系的，而相反地，年龄中位数的下降表明结核菌向低年龄人群的较高长期传播的结果。

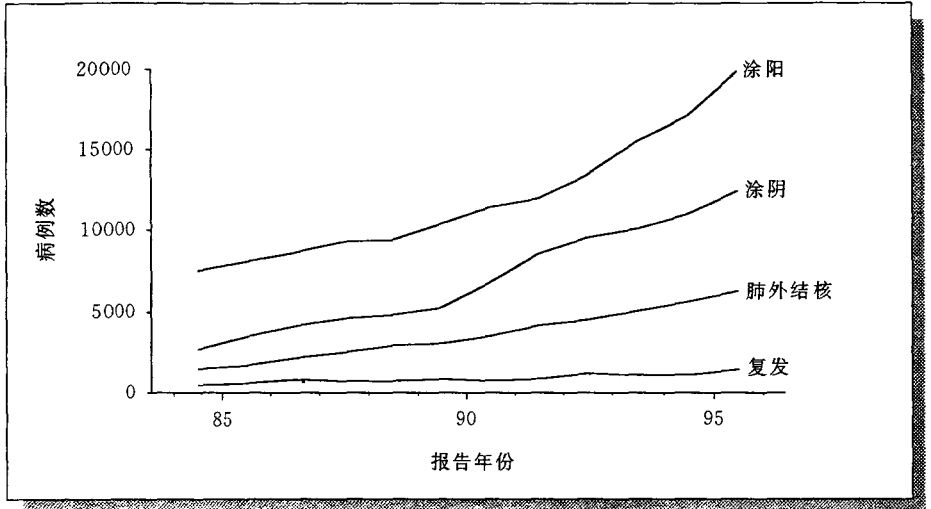


图 95. 1984~1995 年坦桑尼亚不同类型的结核病报告病例。图表来自 [356]。

在坦桑尼亚，一项全国范围内对结核病人的典型 HIV 血清感染流行的研究证明了 HIV 对结核病状况的巨大影响（也可反映南撒哈拉其他国家情况）^[357]，研究表明有 30%~45% 的结核病患者感染了 HIV。HIV 感染的危险性在该国的分布也不均衡。调查表明在 20~34 年龄组的年轻结核病患者感染 HIV 的可能性最大。女性结核病患者更可能感染 HIV。肺外结核病患者很可能有 HIV 的感染。如果成人未感染 HIV，则 BCG 接种可以对预防结核提供一定的保护。第二次调查表明在短短 3 年内 HIV 的感染就迅速增加（图 97），这种快速上升在农村尤为明显。

亚洲

在亚洲，HIV 对结核病的影响在泰国北部得到明显的证明。一项对结核病人进行系统 HIV 检测的研究表明 1990~1994 年结核病报告数迅速上升（图 98）^[358]。这一上升显然完全由 HIV 感染引起。

在印度关于结核病患者中 HIV 感染的情况知之甚少。来自泰米尔邦北阿考特的一项研究表明在受检的 3 000 多名结核病患者中，HIV 感染只有 2% [359]。但是结核病例增加的潜能是很大的：1991 年印度东北部的曼尼普尔邦，最初发现的 4 例

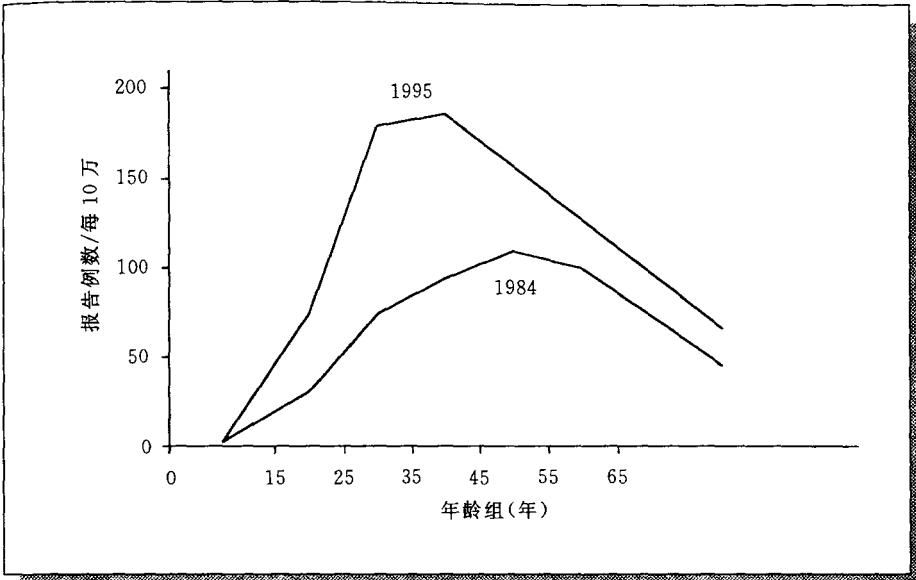


图 96. 1984 年与 1995 年比较, 坦桑尼亚痰涂片阳性结核病年龄别报告率。资料来自 [356]。

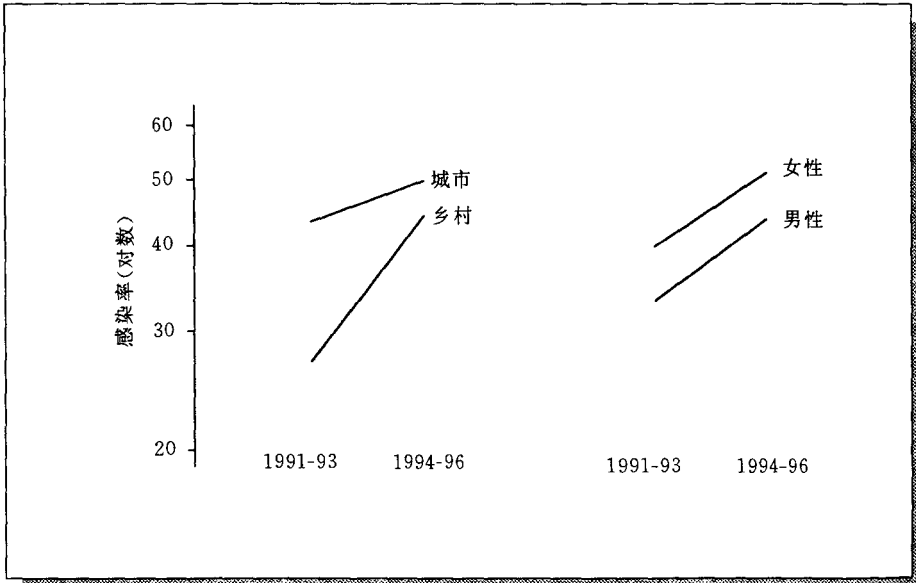


图 97. 从 1991—1993 年至 1994—1996 的调查坦桑尼亚结核病病人中 HIV 血清学患病率的变化。WHO 与 IUATLD 未发表的坦桑尼亚国家结核/麻风规程中的资料。

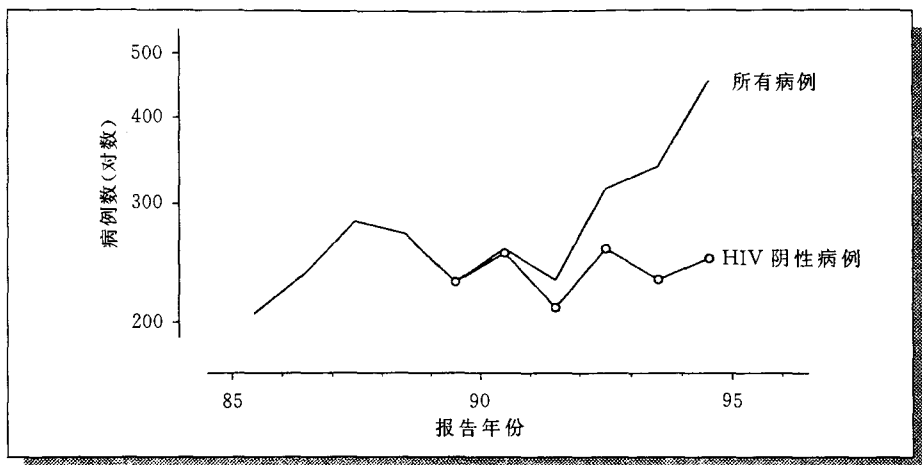


图 98. 1991~1994 年泰国 Chiang Rai 地区不同 HIV 状况下结核病的报告情况, 资料来自 [358]。

HIV 感染的病人均合并结核病^[360]。

越南胡志明市一所医院呼吸疾病中心的研究表明了 HIV 感染对结核的潜在影响, 当地 70% 有症状的 HIV 感染者患有结核病^[361]。胡志明市注射吸毒者的 HIV 感染率从 1992 年的 1% 上升到 1996 年的 39%。全国 53 个省中有 42 个省发现了 HIV 感染^[362]。因此, 预计在不久的将来结核病将显著增加。

拉丁美洲

1987~1988 年, 巴西一项研究表明肺结核患者 HIV 感染低于 1%^[363]。另一项 1989 年在里约热内卢的研究发现结核病人中 HIV 感染提高到 5% 以上^[364]。在最近的研究中, 结核是 AIDS 的第三个常见症状表现, 同时, 对巴西圣保罗监狱妇女的研究表明, 在监狱 HIV 感染者中结核杆菌的传播达到很大的范围^[365]。

多米尼加共和国圣多明哥结核病儿童的研究表明, 1991~1994 年间 HIV 血清阳性率达 6%^[366]。

进展性原发性结核病, 外源性再感染及内源性复发对发病率的影响

影响结核发病率的三部分是:

- 进展性原发性结核病 (在感染后 5 年内从亚临床感染到发病的过程^[137]);
- 结核菌外源性再感染的病例 (首次感染后的第二次感染);
- 第一次感染的内源性复发致病 (通常在第一次感染 5 年后发生)^[367]。

Sutherland 及同事结合荷兰 1951~1970 年的观察数据设计了估算这三方面作用的模型。以图 99^[367]中 15~19 岁和 60~64 岁两年龄组男性为例, 发病情况不仅在不

同的年龄组间存在巨大差异，而且随时间的变化也很大。在这一时期，荷兰年结核感染率平均每年下降 14%。对于其中任何一年，在低年龄组中由于原发性感染导致结核都是最重要的原因，而另两种因素只占小部分。相反在高年龄组，在整个观察期内原发结核对发病仅占次要作用，而内源性复发和外源性再次感染的作用将起到很重要的作用：年感染率越小，则在这个年龄组中内源性复发所占的地位就越重要。

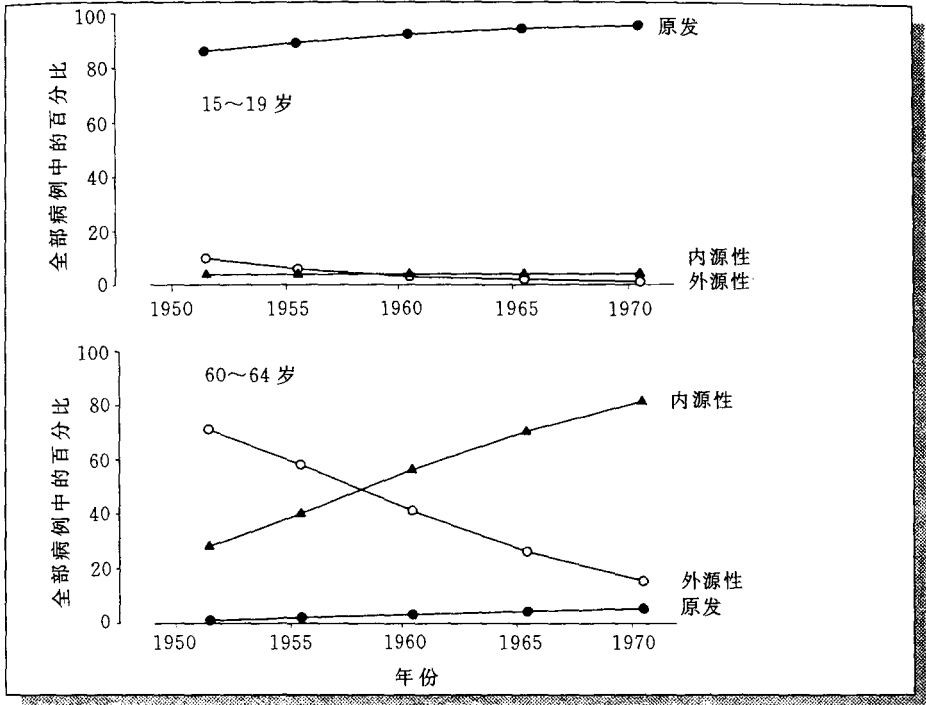


图 99. 由近期感染（实心圆表示），内源性复发（三角形表示）和外源性复发（空心圆表示）所导致结核发病的百分比估计值。该图是荷兰 15 至 19 岁和 60 至 64 岁男性的相应资料。资料来自 [367]。

这些发现可以普遍适用：感染的危险性下降越大，人群年龄越高，则既往感染的内源性复发作为新病例来源就越重要。这是绝大部分发达国家的普通状况。有关三个组成部分对总结核发病率的相互作用的知识的具有重要的纲领性的作用。如果由近期感染或外源性再次感染引发的病例所占比例越大，而由内源性复发所致病例所占比例越小，则旨在降低传染期的干预将有可能是成功的。

通过结核菌株的分子生物学方法可以断定疾病是来自近期感染和再次感染，还是内源性复燃。使用 RFLP 结核菌株分型的技术的研究表明，在美国的某些地区，近期获得感染导致的结核病要明显高于以前所估计的。

在纽约,40%的结核患者是由于近期感染所致^[368],旧金山为1/3^[369]。基于这一认识,就可以理解在纽约通过控制措施的改善对结核发病率产生迅速的影响^[245]。

由牛分支杆菌引起的结核病

在工业化国家,由牛型结核菌引起的结核被认为是不常见的,但是,鉴于实验室的诊断比较困难^[47],因而漏报或将一些病原体错误的划分为复合结核菌的其他种别的情况是比较常见的。Kleeberg 综述牛型结核的发生率^[370]。在20世纪的头10年中,经常有报道牛型结核杆菌引起10%~30%淋巴结核和约5%的肺结核,到60年代在绝大多数国家的报道中此类病例只占1%~2%以下。

流行病学预测:流行的前景

工业化国家

在工业化国家结核病的流行过程将受到多种因素的影响,在大多数的西欧国家,HIV感染估计只有很少的影响,因为处于HIV感染危险中的人群迅速被没有结核感染的人群所取代。HIV感染虽可促进那些HIV感染的药物滥用者中结核病的增加,但这种额外的发病率增加,不大可能对这些国家本地人群的发病率产生很大影响。

Härö 依据出生队列中结核病发病率的历史的分析预计芬兰的结核病发病率^[271],预测芬兰本土居民中结核病将迅速减少(图100)。到2015~2020年,预期发病率将下降至百万分之一以下。

芬兰的预计可能普遍适用于绝大部分西欧国家的本土居民,但是值得注意的是,如前面所示,国际间移民的增加对工业化国家结核病发病率产生影响。因此,在这些国家,结核病发病率是继续下降,保持恒定抑或上升主要取决于移民的程度及移入者的来源。随着由本土病例引起感染率的不断下降,来自移民病例传染的作用相对变得更加重要。在1993~1995期间,估计在荷兰有近1/5的病例是从非荷兰居民病例的近期传染所致^[304]。尽管此类传染所引起病例的绝对数字很小且可能维持现状,但是它的危害在于减慢了这些国家中结核病自己消亡的自然趋势。

在美国这样的多种族国家,控制工作的松懈将很快导致结核菌感染率高于一般人群的有色种族中的结核病流行。如果一些有利于传染和促进发病的因素累积起来就会变得更为特别重要。这样的经历,尤其是来自纽约市的报道均表明果断的控制措施将明显地影响疾病的流行过程。

低收入国家

结核病和HIV感染是两种存在固有联系的疾病,因为前者的预防取决于细胞免

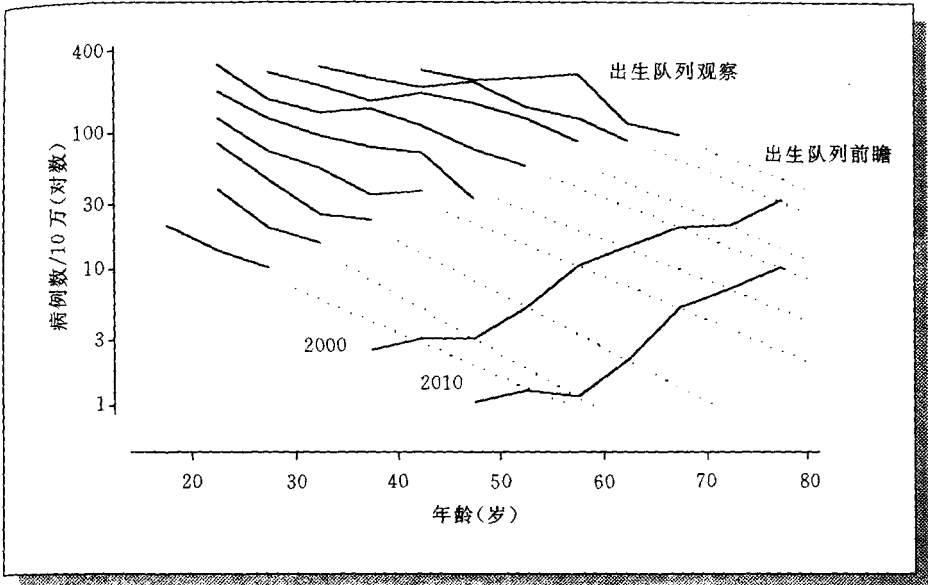


图 100. 2000~2010 年芬兰男性呼吸系统结核病的测算发病率。结核病年龄别报告的病例为观察值，每 5 年内出生的为一组出生队列分析。虚线表示在相同出生队列中的预期发病率。由此可获得 2000~2010 年不同年龄组的期望发病率。资料来自 [271]。

疫系统的完整性，而后者破坏的恰恰在此。因此在不久的将来，许多低收入国家结核的流行会明显恶化。在低年龄组中存在较高结核感染率的国家，即使这种现象未受到 HIV 全国流行的严重影响，情况依然比较严峻。这些国家的流行过程，很大程度上取决于尽快的降低地区人群中感染危险的控制策略的成功实施。

在非洲亚撒哈拉地区进行的对结核病问题发展的预期模型研究表明，即使最乐观的估计，在 1980~2000 年间结核病也将增加 50%~60%^[371]。在这一模型中，甚至痰菌涂片阳性病例增长 10 倍也不是完全不可能的。

WHO 于 1993 年对世界上不同地区结核发病率的发展情况进行了估计。这些估算考虑到控制措施，人口增长，HIV 感染的影响以及其他各种因素的现状^[289]。将非洲的前景同高度工业化的国家进行了对比（图 101）。

按照 WHO 的 Dye 及其同事在模型中预计^[126]，按目前的控制效果，如果不增加额外的资源来控制传染，并对新出现的结核传染病例作出适合的诊断，则全球的结核病形势在今后几年中很可能恶化。这种威胁对于那些已经受到 HIV 流行严重影响而且目前结核病控制措施很差的国家尤为严重。

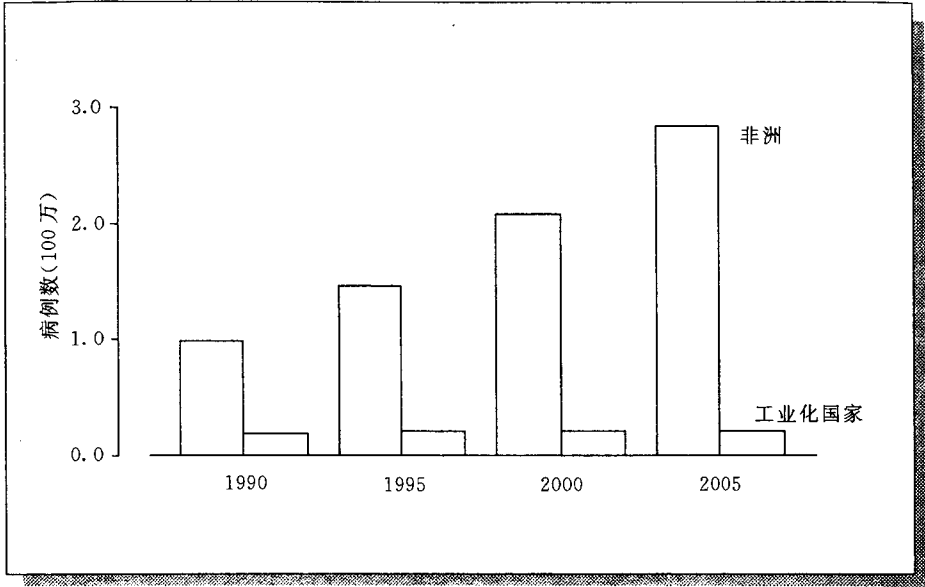


图 101. WHO 比较 1990~2000 年非洲和高度工业化国家的情况预计结核病的发病率。资料来自 [289]。

第四章

结核病死亡

在工业化国家，因结核病死亡是结核病流行病学上使用时间最长的指标。而在低收入国家，关于结核病死亡的信息则很少或从未有过系统的统计。当解释结核病死亡率或结核致死病例资料时应慎重。在一些国家，结核病死亡率已被记录了几个世纪，远远早于对这种疾病的传染特性及其致病菌的发现。关于结核是否是造成死亡的原因，特别是在一些较早的资料还远未确定。在本世纪下半叶，化学疗法已显著降低了结核病的病死率。因此，在许多工业化国家，结核病死亡率已不是一个衡量结核病流行情况的好指标。而且，工业化国家从死亡登记中得到关于结核病的统计资料，其本身就可能是一个发生多种错误的源泉^[372,373]。

病因流行病学：结核病致死的危险因素（病例病死率）

结核病死亡的危险因素取决于其病变部位、类型和确诊时间。在化疗时代开始以前，由于结核性脑膜炎造成的病死率接近 100%^[374,375]。另一方面，外周淋巴结核结核的病死率的影响比较小^[160]，除非合并了由其他部位或淋巴-血行播散造成的并发症。

从流行病学观点看，肺结核造成的死亡是最重要的，占死亡原因的首位。肺结核的分型是很重要的，因为痰菌涂片阳性病人比阴性者有更高的死亡率。这一情况可被 1912~1927 年在瑞士一家疗养院进行的对住院结核病人的长期随访调查所证实，“开放型”结核的病死率达到了 60%，而“关闭型”结核的病死率仅为 10~20%（图 102）^[376]。化学疗法时代以前的几项研究证实了痰菌涂片阳性结核病人的高病死率^[129,377-382]。分别来自于英国^[380]、瑞典^[129]和丹麦^[382]的调查显示，痰菌涂片阳性的病人有 1/3 在确诊后一年死亡，五年后有 1/2 到 2/3 的病人死亡（图 103）。

化疗时代的开始大大改善了结核病的预后。虽然如此，结核病造成的病死率仍然因各种其他原因而保持在一个不可接受的高水平。

要想确定死于未确诊的结核病的患者的程度是很困难的，因为绝大多数此类患者从未被发现。但这个问题的重要性在几项研究中已被提出来。在 1985~1988 的 4 年间，美国所确诊的结核病患者中有 5% 未接受过任何抗痨治疗^[383]。在死亡时确诊的

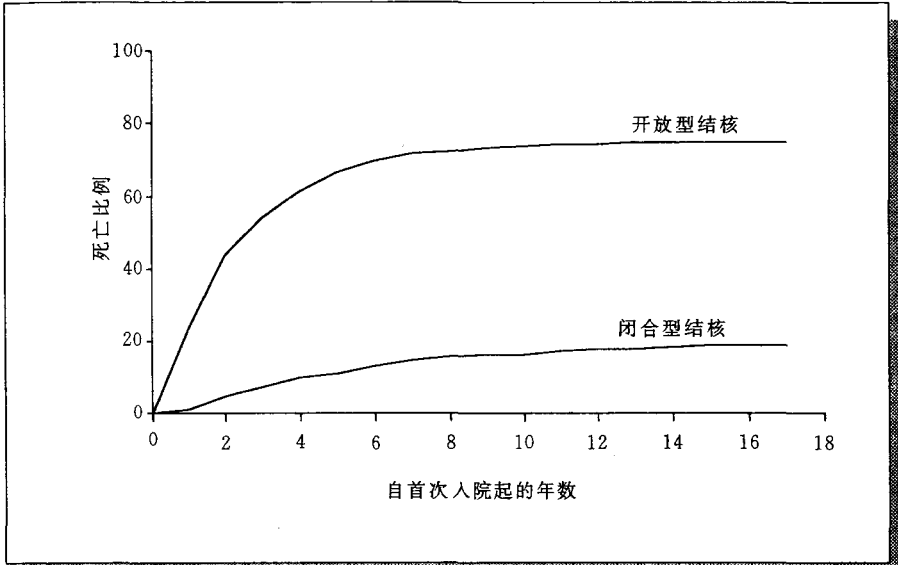


图 102. 按首次细菌学检查结果对瑞士疗养院中未接受特殊治疗的肺结核病人的死亡情况长期随访结果。资料来自 [376]。

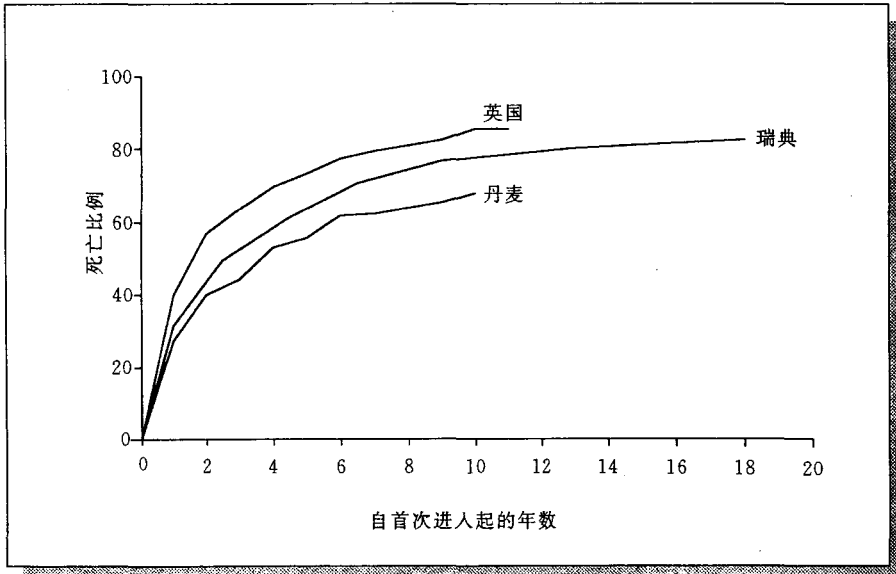


图 103. 1928~1938 年 [380] 英国, 1910~1934 年瑞典 (15 至 29 岁) [129] 和 1925~1929 丹麦 (16 至 25 岁) [382] 未经治疗的痰涂片阳性结核病人累计病死率。

比例随年龄增加而增长 (图 104)^[383], 对粟粒性、脑膜、腹膜结核来说, 死亡时确诊率为 15%~20%。这项研究未对只在尸检时确诊的病例和临床怀疑而死后确诊的病例进行区分。从其他研究中可以显示, 这两种情况是相关的^[143,349,384,385]。几项尸检研究发现结核病在病人生前可以完全漏诊或从未怀疑过^[385~388]。在三项不同的研究中, 50%以上的尸检才确诊为结核病是其死亡的原因或是促进因素^[384,385,389]。由于诊断医生的专业不同, 其报道的病死亡率也不同^[390]。

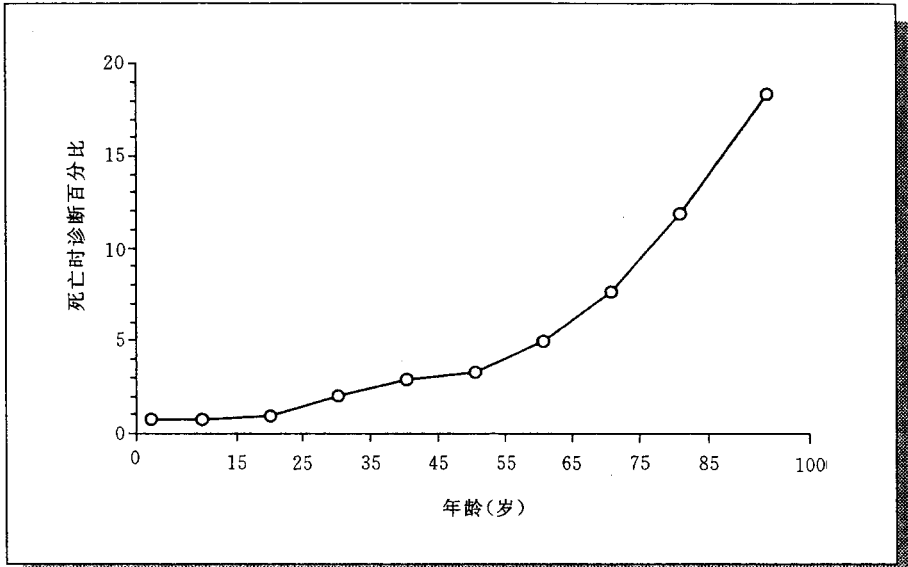


图 104. 1985~1988 年美国按年龄、死亡后诊断为结核病的比例。资料来自 [383]。

由于未能诊断出结核, 不仅会造成病人的死亡, 而且肺结核病人还会不知不觉地传染给其家人、朋友、医务工作者及其他接触者。60 年代初巴尔第摩进行的一项调查显示, 44% 在死亡时首次登记的病人被认为有传染性^[391]。由于不能诊断出肺结核, 使这些结核病人传染别人得不到预防措施。在工业化国家, 报告显示, 绝大多数确诊病人或死时被确诊的病人在死前曾进行住院治疗^[384,387,391]。该点表明在住院时避免这些人死亡的可能性丧失了。未能诊断出结核的原因包括: 忽视了正确诊断结核病的方法^[373,392,393], 将结核病在放射学及临床上的表现误诊为肿瘤、肺炎或其它疾病^[387]。最近对合并 HIV 感染的结核患者的研究表明, 如果能得到足量标本或者对胸片有结核征象的病人采取实验性抗痨治疗, 则可以避免导致死亡结核病的诊断延误^[394~396]。一旦确诊, 治疗的质量影响着疗效。一项来自印度的北阿考特的研究明确地反映了这一点^[397]。如果病人合理用药愈少, 则死亡的机率不断增加, 这一点随年龄增长更为明显(图 105)。

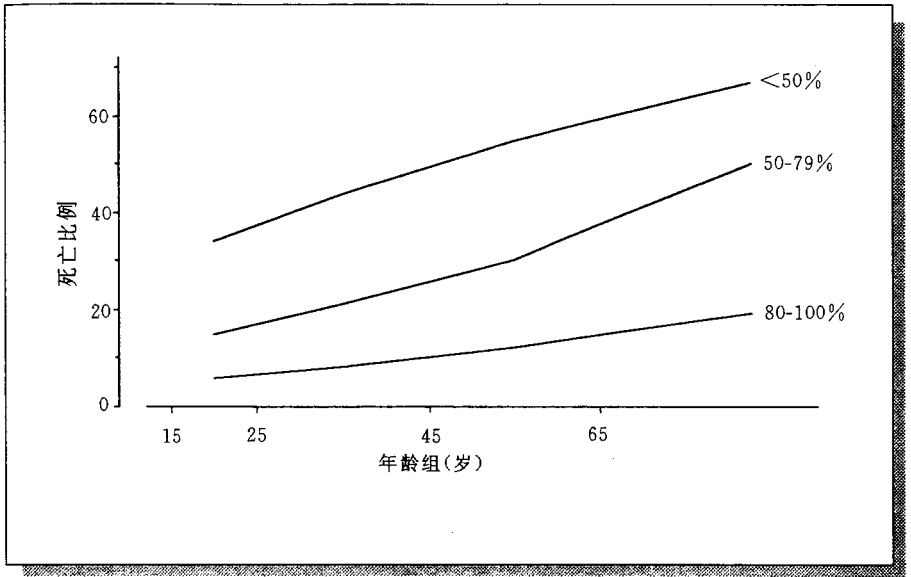


图 105. 印度北阿考特地区按用药量和年龄, 采用舍利福平的治疗, 在治疗开始后的 6 至 36 个月中死于肺结核的病人年龄别比例。资料来自 [397]。

描述性流行病学：死亡率

在许多工业化国家, 关于结核病死亡率的资料已收集了很长时间^[398-401]。已有资料显示英国结核病的死亡率在十六世纪开始上升, 伦敦的结核病死亡率大约在 1750 年前达到一个高峰 (图 106)^[399]。西欧各国首都结核病的流行在十九世纪上半叶达到顶峰, 而东欧国家在几十年后才达到高峰。尽管那时的结核病诊断准确性很有限, 资料收集也不规范, 但其趋势是显而易见的。因此可以较为准确地得出一个结论: 西欧的结核流行已至少持续了 300 年, 严重时每年影响到 1% 人群的生命。

工业化国家的资料显示, 在二十世纪结核病的死亡率已逐步降低, 但每一次世界大战都导致一个结核死亡率的高峰^[402,403]。特别有意义的是德国 1892 年至 1940 年关于结核死亡率的数据 (图 107)^[402]。在战争初期结核死亡率急剧升高, 在第一次世界大战末期则迅速降低, 恢复到战前状态。所以, 结核死亡率从长期趋势来看, 战争未使结核病流行受到影响。因此也可得出结论, 在战争中, 结核感染的率是持续降低的, 而结核发病率可能升高 (没有统计资料), 但同时病死率增多和加快, 从而防止了其过多的传染^[122]。

通常年龄别死亡率资料是指在某年中的横断面分析得到的。挪威 Andvord 首先指

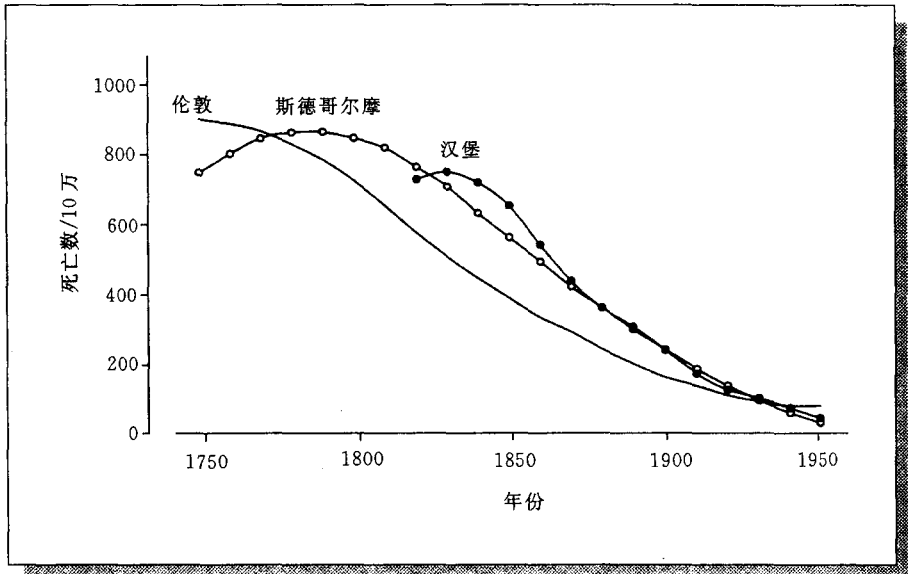


图 106. 伦敦、斯德哥尔摩、汉堡结核病死亡率。图表经美国胸部学会/美国肺部协会许可后制成。资料来自 [399]。

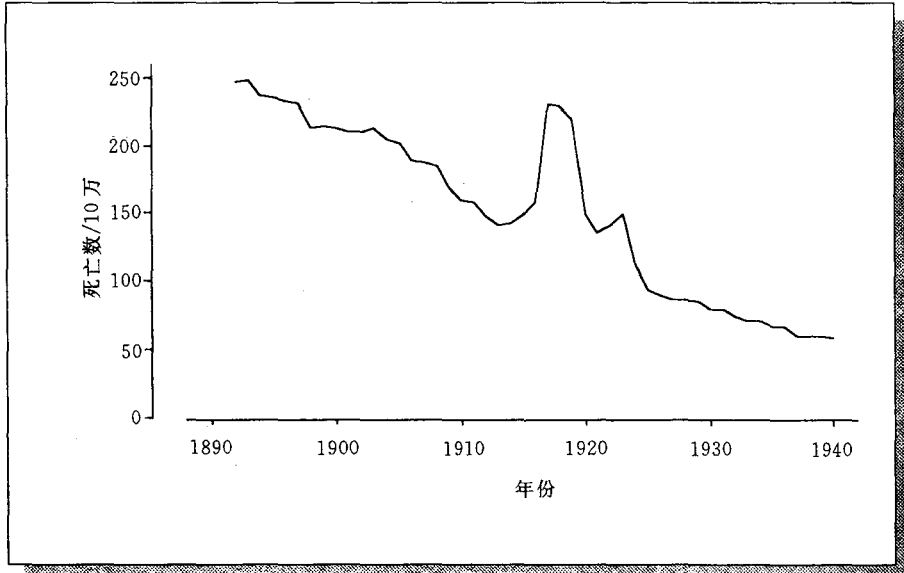


图 107. 1892-1940 年德国结核病死亡率。图表经 Georg Thieme Verlag 许可后制成，资料来自 [402]。

出，死亡率资料的横断面分析不能完整地描述结核病的流行，而出生队列分析则能提供更多的信息^[273-275]。Frost 分析马萨诸塞州结核病死亡率的横断面资料后发现在 30 岁以上人群中死亡率相对恒定^[276]。但在每一个出生队列分析中，结核病死亡率在婴儿及 20~30 岁时达到高峰。瑞士关于呼吸系统结核病的死亡率资料也反映了工业化国家存在上面提到的情形。例如，横断面调查资料显示在每一个连续的 10 年，结核死亡率降低，但从 1901 年起，男性结核死亡率随年龄增长而升高（图 108）^[404]。在女性，可以观察到两个高峰，一个在年轻的成年妇女中，一个在老年妇女中（图 109）^[404]。很显然，在横断面资料中观察到的老年妇女的高死亡率反映的只是队列研究中这些妇女年轻时高结核死亡率的剩余。

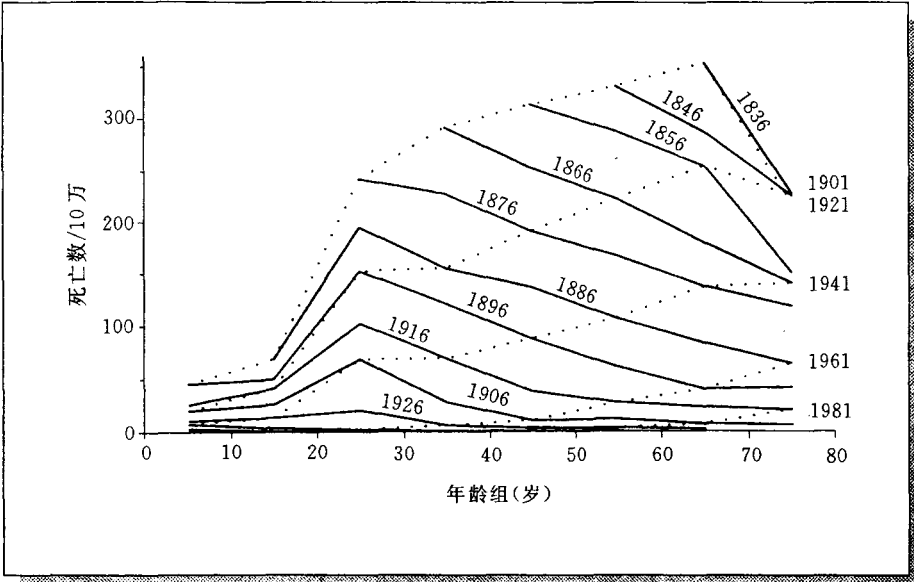


图 108. 1901~1981 年瑞士男性按年龄别呼吸系统结核病死亡率，虚线指横断面分析资料，实线指出生队列的分析。图表经 Birkhauser 出版社许可制成。资料来自 [404]。

三个主要因素决定了死亡率的特点。这包括：不同年龄组的死亡率差别；不同队列的死亡率差别；特定历史时期造成的差别，例如战争。

单独的死亡率横断面研究无法反映全部情况。在每一队列人群中不同年龄段的差异是显而易见的，例如在瑞士，在整个观察时期中，每个连续的队列中年轻成人的结核死亡率最高。在瑞士的这项研究中每一个连续的队列显示出较低的死亡率（图 108, 109）。与那种只采用横断面分析的方法相比，这种分析资料的方法允许一个人将过去的资料分析得更深入。在此例中 1901 年是第一次的横断调查。虽然如此，但是，队列-等高线（cohort-contour）的方法提示瑞士的结核死亡率在更早以前已经开

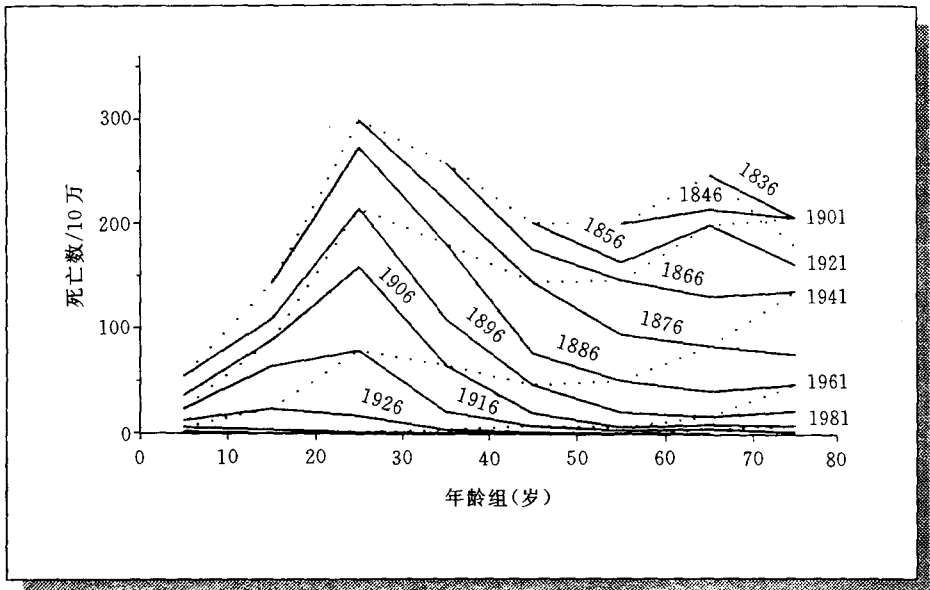


图 109. 1901~1981 年瑞士女性年龄别呼吸系统结核死亡率, 虚线指横断面法分析的资料, 实线指出生队列的分析。图表经 Birkhauser 出版社许可制成, 资料来自 [404]。

始降低。

在连续队列研究中观察到的两条相应阶段等高线的平行程度是此方法的精华。从平行到分离所产生的图象变形, 提示一些长期或短期的事件对结核死亡率产生影响的重要性。Collins^[405]提出的模式及其对英格兰、威尔士资料的分析提示, 尽管医疗方法的推广已产生了显著的历史影响, 但对于降低呼吸系统结核的死亡率只占 2%~3%的作用。换言之, 队列变化的趋势提示, 甚至在没有医学测量的情况下结核的死亡率也会持续下降。

据推算每年因结核病而死亡的人数为 250 万^[288], 而最近 WHO 修订了这项统计, 现在估计每年为 150 万死亡^[406]。

流行病学预测: 预计结核病的死亡情况

因为病死率与及时正确的临床合理化学疗法密切相关, 特别是对痰涂片阳性的病人, 所以将来结核病死亡率的高低不完全取决于结核病的流行病学, 而更多的是与有效的治疗有关。

世界卫生组织提供了关于 1990~2000 年结核病死亡人数的估计报告。这项统计基于这样一个假设: 各种干预措施策略的实施从 1990 年至 2000 年保持不变。根据这

样的估计，工业化国家结核死亡率不到1%。在非洲，预期死亡人数将不成比例的增长（图110）。

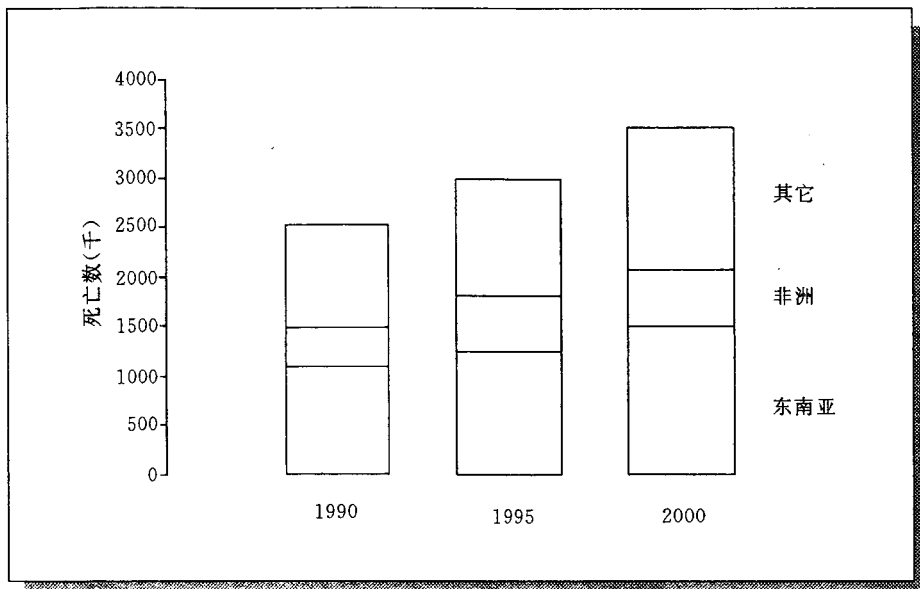


图 110. WHO 推算的 1990~2000 年由于结核病导致的年死亡数。资料来自 [289]。

摘要和结论

根据不同结核病模式的流行病问题分型将结核病流行病学摘要列于表 3。

暴露

明显的暴露依赖于发病个体的存在，但一些重要的附加因素决定了暴露的程度。这些因素包括感染持续的时间和传染期内的病人单位时间内接触的情况。在不同的人群、时间、人口密度和气候条件等情况下，这些附加因素可能有很大差异。

感染

结核病主要以空气为传播途径。被牛型结核杆菌污染的牛奶是社区中结核感染的一个重要来源，但对总的结核发病率的影响较小。结核病不象其它通过空气传染的疾病那样容易传播。结核病人吐出的痰中结核杆菌的数目决定了所能感染的人数。痰菌涂片直接镜检抗酸杆菌阳性患者是社区主要的传染源。

易感个体感染结核的危险性取决于吸入空气中结核杆菌的密度及接触这种空气的时间。因此通风换气对于降低空气中感染性结核杆菌颗粒的浓度是非常重要的。含感染性结核杆菌的颗粒可以在室内空气中悬浮很长一段时间而保持其传染性，而在室外，由于阳光中紫外线的照射，结核杆菌则很快死亡。

理论上，感染率是流行病学上的最有意义的一个参数，因为它反映的是当时社区中结核杆菌传播的程度。测量结核的感染率常常是不可行的，但替代这一指标的仪靠结核菌素试验得出的年平均感染危险性已成为结核流行病学中最宝贵的工具。不幸的是，结核菌素皮肤试验本身存在许多问题，包括标准结核菌素的选择、注药的技术及结果的判定。即使所有这些问题都得到了解决，也经常难以解释试验结果从而不能估计结核的感染流行情况。对环境中的嗜酸杆菌及牛型结核杆菌卡介苗敏感都会导致与标准结核菌素的交叉反应。这种敏感性越高、结核杆菌感染率的真实性越低，而要与混杂因素分清就变得越困难。

如果能够正确地估算出结核的感染流行，那么从一项或两项连续的调查中得出的感染危险性则只能提供过去关于某地的结核传播程度的信息，而这些信息是被受测试者的年龄决定的。由于这个指标的“平均”特点，感染危险性不能捕捉短期变化。

对感染危险性的了解不能提供预期发病率的准确信息。它只能提示在社区中这种

具有传染性的病人能引起多大程度的结核传播。这个指标是感染性病例数、感染持续时间、暴露特点及暴露人群的函数。

感染危险性的确定一直被用来比较不同人群结核病问题的程度。如果能被科学地解释，这是唯一一个可用来描述过去特定时间内已发生的结核传播程度的方法。这个方法对于评价全球结核病问题及其在相对长的时期内的发展趋势都将有帮助。

世界范围内结核的感染分布是不均衡的。在大多数工业化国家，年龄在 65 岁及以上的人群中有一大部分被感染，而年轻一代则越来越远离此病，这是因为近几十年来感染危险性已迅速从较高降到很低的水平。不过在亚洲、非洲和拉丁美洲的许多国家，感染率还持续停留在高于发达国家的较高水平，且下降的趋势并不是快速的，而是缓慢的或者根本不下降。

目前的估计认为世界上现有 1/3 的人口感染分支结核杆菌。在工业化国家，感染者多是老年人，而在大多数低收入国家，大部分感染者都集中在经济生产主力 and 生育的年龄段。

改善结核的流行病学状况需要可以降低社区感染危险性的措施。这将产生一种队列作用，通过以感染不断减少的队列替代有严重感染的队列而降低感染人群的基数。要降低感染危险性就要求及时诊断出感染病人以及对确诊病人进行正确治疗。后者非常重要，因为不彻底的治疗虽也能延长病人生存时间，但却是以延长病人排出结核杆菌的时间为代价的。而且，这种病人体内的结核菌更易对常规治疗产生耐药性，当由此类慢性排菌病人传染而致的病例发展成临床症状明显的结核病时，这种耐药性又可导致二次治疗失败。

疾病

多种导致由结核杆菌的亚临床及潜伏感染发展成明显病变的危险因素已被确定。对实际应用最重要的三个因素是：合并感染 HIV、近期感染结核、以往从未治疗的自愈结核病的陈旧损害。从全球来看，低体重可能有相当大的流行病学意义，因为它的发生率很高尤其是在低收入国家。其它因素，如空肠回肠吻合手术则基本上是流行病学上的一种特例。

在工业化国家，二十世纪以来结核病的流行已显著下降，在其本地居民中已濒临绝迹。但国际间迁移的增加还将对这些国家的结核发病率产生影响。在工业化国家内部，比如在美国，结核病的发病率也存在很大的差异，结核病主要影响着贫困人口、少数有色种族。在这些人群中，结核又是主要影响着青年人，而在大多数欧洲国家、美国的非西班牙后裔白人以及许多如澳大利亚、新西兰、加拿大等富裕国家的非土著居民（这些非本地居民出生在这些国家）中结核病主要影响着老年人口。在主要是青年人被结核杆菌感染的人群中，无论所在国家的贫富，HIV 感染流行均引起了结核病的再次猖獗。在许多工业化国家，外国出生的结核患者的比例稳步上升。

世界范围内结核病的分布十分不均衡。在全球估计每年新出现的 750 万到 800 万病例中，仅有 5% 发生在工业化国家。HIV 感染的泛滥使那些在年轻人中有较高结核感染率，同时 HIV 感染流行及发病率也较高的国家的情况更加恶化。在南撒哈拉的非洲国家，情况更是如此。HIV 感染可以直接改变结核病的病程，它可以激活潜在感染，也可以使新的感染发病，这取决于 HIV 或结核的感染哪种先发生。从流行病学角度来看甚至存在更多不利的征兆，即上面各种机制导致的大量额外病例固有的危险性很可能破坏过去在降低结核感染危险性方面所取得的成绩。

死亡

结核病病例死亡率主要取决于病变的部位、类型和正确及时的治疗。痰菌涂片阳性的病人，如不治疗，一年内有 30%~40% 的病例将死亡，5~7 年内将有 50%~70% 病例死亡。无论在低收入国家还是在工业化国家，未发现的结核患者并不鲜见。随着工业化国家结核发病率持续下降，漏诊将会更多，从而导致更多的本可避免的死亡，而感染性肺结核病例则可导致结核在不知不觉中的传播。

结核死亡率资料显示，目前工业化国家结核病的流行已达数百年，不同欧洲国家在十八世纪末到十九世纪中期达到流行的顶峰。结核死亡率已不再是一个有用的流行病学指标，因为在大多数工业国，因结核死亡已变得很少见，而且在低收入国家，资料的记录和报道也不可靠。

估计目前每年大约有 150 万人因结核而死亡。

结核病对死亡的影响程度将主要取决于现代干预措施在低收入国家的实施情况。

表 3 结核病流行病学摘要

流行病学类型	暴 露	感 染
病因	<ul style="list-style-type: none"> ·发病率 ·感染持续的时间 ·接触/单位时间 	$P/V * \Delta t$ <ul style="list-style-type: none"> ·P: 分布到空气中的感染性颗粒的数目·外源性的, 传染源决定因素 (病变部位, 气雾化, 带菌量) ·V: 空气容积 ·Δt: 暴露时间
描述性	<ul style="list-style-type: none"> ?? -无法进行量化 (无可测量工具) 	<ul style="list-style-type: none"> ·方法: 结核菌素试验 ·方法要点: 结核菌素试验的操作方法 ·低收入国家, 一半或以上劳动人口感染 ·在工业化国家, 一半感染者是老年人, 1/10 或更少的劳动人口感染 ·全球结核流行情况: 约 1/3 的人口感染结核
预计	<ul style="list-style-type: none"> 取决于可变病因的变化 	<ul style="list-style-type: none"> ·感染危险性模式 ·趋势: 在工业化国家发病迅速下降, 在低收入国家下降较慢, 可能在一些 HIV 侵袭的低收入国家有升高。

疾 病	死 亡
<p>主要危险因素 (内源性):</p> <ul style="list-style-type: none"> ·感染持续时间 ·HIV 感染 ·以往结核未治疗或治疗不佳 ·其它因素, 如年龄、性别、营养不良、糖尿病、矽肺、恶性肿瘤、遗传因素等 	<p>主要死亡危险因素:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·主要病变部位 ·诊断治疗的延误 ·年龄
<ul style="list-style-type: none"> ·年轻成人疾病发生危险性最高 ·工业化国家本地居民中发病率的长期下降, 且小有变化 ·国际间人口迁移率增加使工业国结核发病升高 ·在许多低收入国家发病率仅缓慢下降, 而在一些受 HIV 感染影响严重的国家结核发病率呈指数增加 ·推算每年有 750 万到 800 万新病例 	<ul style="list-style-type: none"> ·年轻成人中死亡率最高 ·已在工业化国家流行了 300 年, 已开始消除 ·低收入国家: 无相应资料 ·官方估计每年死亡 150 万, 很难证实
<ul style="list-style-type: none"> ·在年轻人口中结核呈高流行状态的国家及同时伴发 HIV 流行的国家其前景不容乐观 ·在年轻人口中结核呈高流行状态, 但 HIV 感染呈低流行的国家, 情况稍好 ·大部分工业化国家本地居民情况最好 	<ul style="list-style-type: none"> ·在工业化国家本地居民中发病不显著 ·在低收入国家情况取决于发病率的降低及防治措施的实施

References

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th edition). *Am Rev Respir Dis* 1981;123:343-58.
2. Rieder HL. Opportunity for exposure and risk of infection: the fuel for the tuberculosis pandemic. (Editorial). *Infection* 1995;23:1-4.
3. Comstock GW, Cauthen GM. Epidemiology of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis. A comprehensive international approach*. Edition 1. New York: Marcel Dekker Inc., 1993:23-48.
4. Rouillon A, Perdrietz S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57:275-99.
5. Styblo K, Daňková D, Drápela J, Calliová J, Jezek Z, Krivánek J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. *Bull World Health Organ* 1967;37:819-74.
6. Krivinka R, Drápela J, Kubík A, Daňková D, Krivánek J, Ruzha J, et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965-1972). *Bull World Health Organ* 1974;51:59-69.
7. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.
8. Bundesamt für Statistik. Statistisches Jahrbuch. Eidgenössische Volkszählung 1990. Haushalte und Familien. Table 1.11a. Entwicklung der Haushaltgrösse, 1920-1990. Edition 1. Bern: Bundesamt für Statistik, 1994.
9. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Dark past - promising future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook* 1998;24:1-151.
10. Borgdorff MW, Nagelkerke NJD, van Soolingen D, Broekmans JF. Transmission of tuberculosis between people of different ages in The Netherlands: an analysis using DNA fingerprinting. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:202-6.
11. Rieder HL. Socialization patterns are key to transmission dynamics of tuberculosis. (Editorial). *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:177-8.
12. Sutherland I, Fayers PM. The association of the risk of tuberculous infection with age. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:70-81.
13. Stead WW. Tuberculosis among elderly persons, as observed among nursing home residents. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(suppl 1):S64-S70.
14. Koch R. Die Aetiologie der Tuberculose. *Berl Klin Wschr* 1882;15:221-30.
15. Koch R. The aetiology of tuberculosis. A translation by Berna Pinner and Max Pinner. *Am Rev Tuberc* 1932;25:284-323.
16. O'Grady F, Riley RL. Experimental airborne tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1963;12:150-90.
17. Wells WF. On air-borne infection. Study II. Droplets and droplet nuclei. *Am J Hyg* 1934;20:611-8

18. Loudon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1966;95:435-42.
19. Beyt BE, Ortbals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine* 1980;60:95-108.
20. Horney DA, Gaither JM, Lauer R, Norins AL, Mathur PN. Cutaneous inoculation tuberculosis secondary to "jailhouse tattooing". *Arch Dermatol* 1985;121:648-50.
21. Sehgal VN. Cutaneous tuberculosis. *Dermatologic Clinics* 1994;12:645-53.
22. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol* 1995;13:245-55.
23. Sonkin LS. The role of particle size in experimental air-borne infection. *Am J Hyg* 1951;53:337-54.
24. Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. A two-year study of contagion in a tuberculosis ward. *Am J Hyg* 1959;70:185-96.
25. Riley RL. The contagiousity of tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1983;113:75-9.
26. Riley RL. The hazard is relative. (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1967;96:623-5.
27. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and answers. Edition 1. Geneva: World Health Organization, 1979.
28. European Society for Mycobacteriology. Manual of diagnostic and public health mycobacteriology. Edition 2. London: Bureau of Hygiene and Tropical Medicine, 1991.
29. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *Am Rev Tuberc* 1954;69:724-32.
30. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:90-106.
31. van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:107-21.
32. Liippo KK, Kulmala K, Tala EOJ. Focusing tuberculosis contact tracing by smear grading of index cases. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:235-6.
33. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-9.
34. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:73-6.
35. Riley RL, Nardell EA. Clearing the air. The theory and application of ultraviolet air disinfection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1286-94.
36. Nardell EA. Dodging droplet nuclei. Reducing the probability of nosocomial tuberculosis transmission in the AIDS era. (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1990;142:501-3.

37. Houk VN, Kent DC, Baker JH, Sorensen K, Hanzel GD. The Byrd study. In-depth analysis of a micro-outbreak of tuberculosis in a closed environment. *Arch Environ Health* 1968;16:4-6.
38. Houk VN, Baker JH, Sorensen K, Kent DC. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed environment. *Arch Environ Health* 1968;16:26-50.
39. Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:1-29.
40. Adal KA, Anglim AM, Palumbo L, Titus MG, Coyner BJ, Farr BM. The use of high-efficiency air-filter respirators to protect hospital workers from tuberculosis. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1994;331:169-73.
41. Kamat SR, Dawson JY, Devadatta S, Fox W, Janardhanam B, Radhakrishna S, et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period of close family contacts in south India. *Bull World Health Organ* 1966;34:517-32.
42. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:799-804.
43. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients on chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:323-30.
44. Riley RL, Moodie AS. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis in inner city homes. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:810-2.
45. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-91.
46. Stenn F. Nurture turned to poison. *Perspect Biol Med* 1980;Autumn:69-80.
47. Collins CH, Grange JM. The bovine tubercle bacillus. *J Appl Bact* 1983;55:13-29.
48. Gutman Rosenkrantz B. The trouble with bovine tuberculosis. *Bull Hist Med* 1985;59 155-75.
49. Magnus K. Epidemiological studies of bovine tuberculous infection in man. *Danish Tuberculosis Index* 1968;9-28.
50. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 3. Risk of pulmonary tuberculosis after human and bovine infection. *Bull World Health Organ* 1966;35:483-508.
51. Magnus K. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 5. Frequency of pulmonary calcifications after human and bovine infection. *Bull World Health Organ* 1967;36:703-18.
52. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis* 1995;76(suppl 1):1-46.
53. Collins CH, Yates MD, Grange JM. A study of bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from humans in south-east England, 1977-1979. *Tubercle* 1981;62:113-6.
54. Schönfeld JK. Human-to-human spread of infection by *M. bovis*. (Correspondence). *Tubercle* 1982;63:143-4.

55. Koch R. Ueber bacteriologische Forschung. *Dtsch Med Wschr* 1890;16:756-7.
56. Koch R. I. Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. *Dtsch Med Wschr* 1890;16:1029-32.
57. Last JM. A dictionary of epidemiology. Edition 3. New York: Oxford University Press, 1995.
58. von Pirquet C. Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. *Wien Med Wschr* 1907;57:1370-4.
59. Moro E. Klinische Ergebnisse der perkutanen Tuberkulinreaktion. *Beitr Klin Tuberk* 1909;12:207-57.
60. Mendel F. Ueber intrakutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken (Intrakutanreaktion). *Beitr Klin Tuberk* 1909;13:139-44.
61. Mantoux C. L'intradermo-réaction à la tuberculine et son interprétation clinique. *Presse Méd* 1910;(no. 2):10-3.
62. Edwards PQ, Furcolow ML, Grabau AA, Grzybowski S, Katz J, MacLean RA. Guidelines for tuberculin testing surveys. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am Rev Respir Dis* 1970;102:466-7.
63. Deck F, Guld J. Committee on Epidemiology and Statistics. The WHO tuberculin test. *Bull Int Union Tuberc* 1964;34:53-70.
64. Bleiker MA, Sutherland I, Styblo K, ten Dam HG, Misljenovic O. Guidelines for estimating the risks of tuberculous infection from tuberculin test results in a representative sample of children. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1989;64(2):7-12.
65. World Health Organization. The WHO standard tuberculin test. World Health Organization Document 1963;WHO/TB/Techn.Guide/3:1-19.
66. Arnadottir T, Rieder HL, Trébuq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. *Tubercle Lung Dis* 1996;77(suppl):1-20.
67. Hastings EG, Beach BA, Weber CW. No-lesion and skin-lesion tuberculin-reacting cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1924;66:36-42
68. Hastings EG, Beach BA, Thompson I. The sensitization of cattle to tuberculin by other than tubercle bacilli. *Am Rev Tuberc* 1930;22:218-25.
69. Hastings EG, Wisnicky W, Beach BA, McCarter J. A detailed study of no-lesion, tuberculin-reacting cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1933;82:565-82.
70. Seibert FB, Morley N. The relationship of the tuberculin proteins of different acid-fast bacilli to sensitization as indicated by their reactivity in sensitized animals. *J Immunol* 1933;24:149-56.
71. Long ER, Aronson JD, Seibert FB. Tuberculin surveys with the purified protein derivative. *Am Rev Tuberc* 1934;30:733-56.
72. Seibert FB. The isolation and properties of the purified protein derivative of tuberculin. *Am Rev Tuberc* 1934;30:713-20.
73. World Health Organization. Comité d'Experts pour la Standardisation Biologique. Cinquième rapport. 7. Tuberculine. *Tech Rep Ser* 1952;56:6-7.

74. Landi S. Production and standardization of tuberculin. In: Kubica GP, Wayne LG, editors. *The mycobacteria. A sourcebook, Volume 1 of 2. Edition 1.* New York: Marcel Dekker, Inc., 1984:505-35.
75. Furcolow ML, Hewell B, Nelson WE, Palmer CE. Quantitative studies of the tuberculin reaction. I. Titration of tuberculin sensitivity and its relation to tuberculous infection. *Publ Health Rep* 1941;56:1082-100.
76. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT, Cross FW, Palmer CE. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99 (4 part 2):1-132
77. Palmer CE. Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis. Further evidence of nonspecific sensitivity. *Am Rev Tuberc* 1953;68:678-94.
78. Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of Purified Tuberculin RT 23. *Bull World Health Organ* 1958;19:829-43.
79. Guld J, Bentzon MW, Bleiker MA, Griep WA, Magnusson M, Waaler H. Standardization of a new batch of Purified Tuberculin (PPD) intended for international use. *Bull World Health Organ* 1958;19:845-82.
80. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT 23. *Bull World Health Organ* 1964;31:161-70.
81. Nyboe J. The efficacy of the tuberculin test. An analysis based on results from 33 countries. *Bull World Health Organ* 1960;22:5-37.
82. Edwards LB, Edwards PQ, Palmer CE. Sources of tuberculin sensitivity in human populations. A summing up of recent epidemiologic research. *Acta Tuberc Scand* 1959;47(suppl):77-97.
83. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bull World Health Organ* 1955;22:63-83.
84. Lind A, Larsson LO, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Sjögren I, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. I. A study of schoolchildren in an urban area. *Tubercle* 1991;72:29-36.
85. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Taranger J, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. II. A study of preschool children. *Tubercle* 1991;72:37-42.
86. Larsson LO, Skoogh BE, Bentzon MW, Magnusson M, Olofson J, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. III. Sequential versus simultaneous skin testing. *Tubercle* 1991;72:187-9.
87. Larsson LO, Magnusson M, Skoogh BE, Lind A. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. IV. The influence of BCG vaccination. *Eur Respir J* 1992;5:584-6.
88. Larsson LO, Bentzon MW, Lind A, Magnusson M, Sandegard G, Skoogh BE, et al. Sensitivity to sensitins and tuberculin in Swedish children. Part 5: a study of school children in an inland rural area. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:371-6.

89. Rust P, Thomas J. A method for estimating the prevalence of tuberculous infection. *Am J Epidemiol* 1975;101:311-22.
90. Styblo K. Preliminary results of the third round of the national tuberculin survey in 19 regions - Tanzania 1993-1997. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report* 1998;2:31-66.
91. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 3rd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1975. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1976.
92. Hong YP, Kim SJ, Kwon DW, Chang SC, Lew WJ, Han YC. The sixth nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1990. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:323-31.
93. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the first tuberculosis prevalence survey in Korea - 1965. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1966.
94. Ministry of Health and Welfare, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 7th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1995. 1- Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1996.
95. Comstock GW. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:479-80.
96. Baily GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallishayee RS, Guld J. Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Ind J Med Res* 1980;72(suppl):1-74.
97. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. Evaluation of BCG vaccination among Puerto Rican children. *Am J Public Health* 1974;64:283-91.
98. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:114-21.
99. World Health Organization. A tuberculosis survey in Tanganyika. WHO Research Office, World Health Organization, Copenhagen 1958;1-32.
100. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. A statement by the Committee on Diagnostic Skin Testing. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:769-75.
101. Flury BD, Airoidi JP, Biber JP. Gender identification of water pipits (*Anthus spinoletta*) using mixtures of distributions. *J Theor Biol* 1992;158:465-80.
102. Groth-Petersen E, Knudsen J, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication in an advanced country. *Bull World Health Organ* 1959;21:5-49.
103. National Tuberculosis Institute Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bull World Health Organ* 1974;51:473-88.
104. Haefliger E. Die tuberkulöse Durchseuchung (im Sinne der Infektionsprävalenz) in der Schweiz. *Praxis Klin Pneumol* 1982;36:335-64.
105. Hofer S. Zum Stand der Gesamtdurchseuchung mit Tuberkulose (Infektionsprävalenz) der Bevölkerung in der Schweiz (Kanton Zürich) im Jahre 1978 und zu weiteren Durchseuchungsproblemen [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1982.

106. Zuberbühler JG. Der Verlauf der Tuberkulose-Durchseuchung in der Schweiz innerhalb der Geburtskohorten 1901-1954 [dissertation]. Zürich: University of Zürich, 1981.
107. Rieder HL, Zimmermann H, Zwahlen M, Billo NE. Epidemiologie der Tuberkulose in der Schweiz. Schweiz Rundschau Med Praxis 1990;79:675-9.
108. Ministry of Health and Social Affairs, Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 2nd tuberculosis prevalence survey in Korea - 1970. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1971.
109. Ministry of Health and Social Affairs, Korean National Tuberculosis Association. Report on the 5th tuberculosis prevalence survey in Korea - 1985. Edition 1. Seoul: The Korean Institute of Tuberculosis, 1986.
110. Roelsgaard E, Iversen E, Bløcher C. Tuberculosis in tropical Africa. An epidemiological study. Bull World Health Organ 1964;30:459-518.
111. D'Arcy Hart P. The value of tuberculin tests in man, with special reference to the intracutaneous test. Med Res Council Special Series 1932;164:5-132.
112. Kuemmerer JM, Comstock GW. Sociologic concomitants of tuberculin sensitivity. Am Rev Respir Dis 1967;96:885-92.
113. Snider DE, Jr., Cauthen GM. Tuberculin skin testing of hospital employees: infection, "boosting", and two-step testing. Am J Infect Control 1984;12:305-11.
114. Törnell E. The infection risk for tuberculosis in an industrial city, together with an examination as to the durability of the tuberculin positiveness. Acta Tuberc Scand 1943;17:261-181.
115. Aronson JD. The fluctuation of the tuberculin reaction in different geographic areas and its relation to resistance. Am Rev Tuberc 1951;63:121-39.
116. Sutherland I. The effect of tuberculin reversion upon the estimate of the annual risk of tuberculous infection. Bull Int Union Tuberc 1971;45:115-8.
117. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:15-21.
118. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli - its trend in a human population. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1. Bull Int Union Tuberc 1969;42:1-104.
119. Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. Adv Tuberc Res 1976;19:1-63.
120. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of infection. World Health Organization Document 1988;WHO/TB/88.154:1-34.
121. Sutherland I, Styblo K, Sampalik M, Bleiker MA. Annual risks of tuberculous infection in 14 countries, derived from the results of tuberculin surveys in 1948-1952. Bull Int Union Tuberc 1971;45:75-114.
122. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. Edition 2. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991.

123. Lotte A, Uzan J. Evolution of the rates of tuberculous infection in France and calculation of the annual risk by means of a mathematical model. *Int J Epidemiol* 1973;2:265-82.
124. Waaler H, Galtung O, Mordal K. The risk of tuberculous infection in Norway. *Bull Int Union Tuberc* 1975;50:5-61.
125. Vynnycky E, Fine PEM. The annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales since 1901. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:389-96.
126. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 1998;352:1886-91.
127. Nagelkerke N, Borgdorff M, Broekmans J. The estimation of trend in risk and age specific risk of tuberculous infection from repeated tuberculin surveys: a new semi-parametric method. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report* 1997;1:3-16.
128. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1985;60(3-4):117-9.
129. Berg G. The prognosis of open pulmonary tuberculosis. A clinical-statistical analysis. Edition 1. Lund, Sweden: Håkan Ohlson, 1939.
130. Grzybowski S, Enarson DA. The fate of cases of pulmonary tuberculosis under various treatment programmes. *Bull Int Union Tuberc* 1978;53(2):70-5.
131. Cauthen GM, Rieder HL, Geiter LJ. A model of the relation between age-specific prevalence of tuberculous infection and incidence of infectious tuberculosis: implications for screening policies. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report* 1991;1:1-20.
132. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE, Jr. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol Rev* 1989;11:79-98.
133. Wallgren A. The time-table of tuberculosis. *Tubercle* 1948;29:245-51.
134. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Adv Tuberc Res* 1969;17:28-106.
135. D'Arcy Hart P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *Br Med J* 1977;2:293-5.
136. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131-8.
137. Holm J. Development from tuberculosis infection to tuberculosis disease. Part I. Proposed study for TSRU, using in the first place the Dutch material. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report* 1969;1:1-10.
138. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.
139. Braun MM, Badi N, Ryder RW, Baende E, Mukadi Y, Nsuami M, et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:501-4.

140. Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, Cole CH, Holtzman D, Snider DE, Jr., et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Arch Intern Med* 1989;149:1268-73.
141. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - New York City. *Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:785-96.
142. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. *J Am Med Assoc* 1995;274:143-8.
143. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *J Am Med Assoc* 1992;268:1581-7.
144. Lurie MB. Heredity, constitution and tuberculosis. An experimental study. *Am Rev Tuberc* 1941;44(suppl):1-125.
145. Rieder HL, Snider DE, Jr., Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-51.
146. Snider DE, Jr., Rieder HL, Combs D, Bloch AB, Hayden CH, Smith MHD. Tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:271-8.
147. Narain JP, Raviglione MC, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:311-21.
148. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-9.
149. Girardi E, Antonucci G, Ippolito G, Raviglione MC, Rapiti E, Di Perri G, et al. Association of tuberculosis risk with the degree of tuberculin reaction in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 1997;157:797-800.
150. Edwards LB, Doster B, Livesay VT, Ferebee SH. Risk of tuberculosis among persons with 'not active - not treated' lesions. *Bull Int Union Tuberc* 1972;47:151-6.
151. Falk A, Fuchs GF. Prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis. A Veterans Administration cooperative study XII. *Chest* 1978;73:44-8.
152. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-64.
153. Stead WW, Lofgren JP. Does risk of tuberculosis increase in old age? *J Infect Dis* 1983;147:951-5.
154. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - Florida. *Morb Mortal Wkly Rep* 1986;35:587-90.
155. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine* 1974;53:377-90.
156. Allen JC, Apicella MA. Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. *J Immunol* 1968;101:481-7.
157. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. *Ann Intern Med* 1978;89:932-3.
158. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:621-4.

159. Rieder HL. Tuberculosis in an Indochinese refugee camp: epidemiology, management and therapeutic results. *Tubercle* 1985;66:179-86.
160. Thompson BC. The pathogenesis of tuberculosis of peripheral lymph nodes. A clinical study of 324 cases. *Tubercle* 1940;21:217-35.
161. Snider DE, Jr. Tuberculosis and body build. (Editorial). *J Am Med Assoc* 1987;258:3299.
162. Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1957;76:517-39.
163. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, weight, tuberculous infection, and tuberculous disease. *Arch Environ Health* 1971;22:106-12.
164. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am Rev Respir Dis* 1966;93:171-83.
165. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1986;69:355-62.
166. Singh SPN, Mehra NK, Dingley HB, Pande JN, Vaidya MC. HLA-A, -B, -C and -DR antigen profile in pulmonary tuberculosis in North India. *Tissue Antigens* 1983;21:380-4.
167. Mehra NK, Bovornkitti S. HLA and tuberculosis - a reappraisal. *Asian Pac J All Immunol* 1986;4:149-56.
168. Xingpei X, Senbin L, Chaoying W, Quanhui L. Study on the association of HLA with pulmonary tuberculosis. *Immunol Invest* 1986;15:327-32.
169. Hawkins BR, Higgins DA, Chan SL, Lowrie DB, Mitchison DA, Girling DJ. HLA typing in the Hong Kong Chest Service / British Medical Research Council study of factors associated with the breakdown of active tuberculosis of inactive pulmonary lesions. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1616-21.
170. Overfield T, Klauber R. Prevalence of tuberculosis in Eskimos having blood group B gene. *Human Biology* 1980;52:87-92.
171. Beddall AC, Hill FGH, George RH. Haemophilia and tuberculosis. *Lancet* 1983;1:1226.
172. Beddall AC, Hill FGH, George RH, Williams MD, Al-Rubei K. Unusually high incidence of tuberculosis among boys with haemophilia during an outbreak of the disease in hospital. *J Clin Pathol* 1985;38:1163-5.
173. Cummins SL. Tuberculosis in primitive tribes and its bearing on the tuberculosis of civilized communities. *Int J Publ Health* 1920;1:137-71.
174. Borrel A. Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires. *Ann Inst Pasteur* 1920;34:105-48.
175. Berghaus W. Gibt es eine erbliche Tuberkulose-Disposition? *Zschr Hyg Infkrkh* 1936;0:757-67.
176. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KPWJ, Whittle HC, Hill AVS. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998; 338:640-4.
177. Borgdorff MW. The NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis. (Correspondence). *N Engl J Med* 1998;339:199-200.

178. North RJ, Medina E. How important is Nrampl1 in tuberculosis? *Trends Microbiol* 1998;6:441-3.
179. Stead WW, Lofgren JP, Senner JW. Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis. *Am J Epidemiol* 1994;139:531-2.
180. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1990;322:422-7.
181. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Risk factors for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a primary school outbreak: lack of racial difference in susceptibility to infection. *Am J Epidemiol* 1994;139:520-30.
182. Hoge CW, Fisher L, Donnell HD, Jr., Dodson DR, Tomlinson GV, Jr., Breiman RF, et al. Reply to "Invited commentary: relative susceptibility of black Americans to tuberculosis". *Am J Epidemiol* 1994;139:533-4.
183. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:572-80.
184. Lowe CR. An association between smoking and respiratory tuberculosis. *Br Med J* 1956; 2:1081-6.
185. Edwards JH. Contribution of cigarette smoking to respiratory disease. *Br J Prev Soc Med* 1957;11:10-21.
186. Yu G, Hsieh C, Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle* 1988;69:105-12.
187. Mellencamp MA, Jerrells TR. Effects of ethanol consumption on susceptibility to pulmonary and gastrointestinal infections. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(suppl):192A-5A.
188. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979;139:337-9.
189. Ott A. Tuberkulose und Umwelt. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958:637-98.
190. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, Millard FJC, Maxwell JD. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax* 1995;50:175-80.
191. Strachan DP, Millard FJ, Maxwell JD. Vegetarian diet and tuberculosis in immigrant Asians. (Correspondence). *Thorax* 1995;50:916.
192. Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ of the multiplication of virulent tubercle bacilli cultured in human macrophages. *Infect Immunity* 1987;55:2945-50.
193. Davies PDO. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defense to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* 1985;66:301-6.
194. Snider DE, Jr. The relationship between tuberculosis and silicosis. (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1978;118:455-60.
195. Paul R. Silicosis in northern Rhodesia copper miners. *Arch Environ Health* 1961;2:96-109.

196. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res* 1986;41:339-50.
197. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1460-2.
198. Kleinschmidt I, Churchyard G. Variation in incidences of tuberculosis in subgroups of South African gold miners. *Occup Environ Med* 1997;54:636-41.
199. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, Meier P, Richardson R. Tuberculosis among diabetics. The Philadelphia survey. *Am Rev Tuberc* 1952;65:1-50.
200. Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. I. Incidence of diabetes mellitus in a Swedish county. Survey of diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med Scand* 1958;161(suppl 335):5-22.
201. Oscarsson PN, Silwer H. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. II. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. Search among diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med Scand* 1958;161(suppl 335):23-48.
202. Opsahl R, Riddervold HO, Wessel Aas T. Pulmonary tuberculosis in mitral stenosis and diabetes mellitus. *Acta Tuberc Scand* 1961;40:290-6.
203. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984;(Suppl 679):1-56.
204. Parker F, Jr., Jackson H, Jr., Bethea JM, Otis F. Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. V. The coexistence of tuberculosis with Hodgkin's disease and other forms of malignant lymphoma. *Am J Med Sci* 1932;184:694-9.
205. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. *Cancer* 1974;33:850-8.
206. Feld R, Bodey GP, Gröschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med* 1976;136:67-70.
207. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphries MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68:59-65.
208. Belcon MC, Smith EKM, Kahana LM, Shimuzu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1982;17:14-8.
209. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979;67:597-602.
210. Pradhna RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R, Eisinger RP. Tuberculosis in dialyzed patients. *J Am Med Assoc* 1974;229:798-800.
211. Rutsky EA, Rostand SG. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1980;140:57-61.
212. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M, Tomura S, Yoshiyama N, Nakagawa S, et al. Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron* 1979;24:141-5.
213. Weis Bentzon J. The effect of certain infectious diseases on tuberculin allergy. *Tubercle* 1953;34:34-41.

214. Mellman WJ, Wetton R. Depression of the tuberculin reaction by attenuated measles virus vaccine. *J Lab Clin Med* 1963;61:453-8.
215. Flick JA. Does measles really predispose to tuberculosis? (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1976;114:257-65.
216. Snider DE, Jr. Tuberculosis and gastrectomy. (Editorial). *Chest* 1985;87:414-5.
217. Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy, and pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1956;1:603-8.
218. Snider DE, Jr. Jejunioleal bypass for obesity. A risk factor for tuberculosis. (Editorial). *Chest* 1982;81:531-2.
219. Pickleman JR, Evans LS, Kane JM, Freeark RJ. Tuberculosis after jejunioleal bypass. *J Am Med Assoc* 1975;234:744.
220. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunioleal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977;87:574-6.
221. Lurie MB. Role of adrenal cortex in native resistance. In: Lurie MB, editors. *Resistance to tuberculosis: experimental studies in native and acquired defense mechanisms*. Edition 1. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1964:244-64.
222. Horne NW. A critical evaluation of corticosteroids in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1966;15:1-54.
223. Haanaes OC, Bergmann A. Tuberculosis emerging in patients treated with corticosteroids. *Eur J Respir Dis* 1983;64:294-7.
224. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976;84:261-5.
225. Smyllie HC, Connolly CK. Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease. A retrospective survey of patients at Brompton Hospital. *Thorax* 1968;23:571-81.
226. Youmans GP, Youmans AS. The effect of hormonal preparations on the survival of mice injected intravenously with virulent, attenuated, and avirulent mycobacteria. *Am Rev Tuberc* 1954;69:790-6.
227. Ruml D, Haelig AW. Activation of tuberculosis during prednisone therapy. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1957;76:140-3.
228. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979;1:1176-8.
229. American Academy of Pediatrics, Centers for Disease Control, American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1623-33.
230. Snider DE, Jr. Pregnancy and tuberculosis. (Editorial). *Chest* 1984;86(suppl):10s-3s.
231. Schwabe KH, Dobstadt HP. Lungentuberkulose und Schwangerschaft. *Beitr Klin Tuberk* 1966;131:75-96.
232. Ratcliffe HL, Palladino VS. Tuberculosis induced by droplet nuclei infection. Initial homogenous response of small mammals (rats, mice, guinea pigs, and hamsters) to human and to bovine bacilli, and the rate and pattern of tubercle development. *J Exp Med* 1953;97:61-8.

233. Barnett GD, Grzybowski S, Styblo K. Present risk of developing active tuberculosis in Saskatchewan according to previous tuberculin and X-ray status. *Bull Int Union Tuberc* 1971;45:51-74.
234. Middlebrook G, Cohn ML. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 1953;118:297-9.
235. Mitchison DA, Wallace JG, Bhatia AL, Selkon JB, Subbaiah TV, Lancaster MC. A comparison of the virulence in guinea-pigs of South Indian and British tubercle bacilli. *Tubercle* 1960;41:1-22.
236. Dickinson JM, Lefford MJ, Lloyd J, Mitchison DA. The virulence in the guinea-pig of tubercle bacilli from patients with pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle* 1963;44:446-51.
237. Balasubramanian V, Guo-Zhi W, Wiegshauss E, Smith D. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* for guinea pigs: a quantitative modification of the assay developed by Mitchison. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:268-72.
238. Grange JM. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol Rev* 1985;32:55-60.
239. Ordway DJ, Sonnenberg MG, Donahue SA, Belisle JT, Orme IM. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect Immunity* 1995;63:741-3.
240. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998;338:633-9.
241. Arvanitakis Z, Long RL, Hershfield ES, Manfreda J, Kabani A, Kunimoto D, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection. Evidence for strain-dependent neurovirulence. *Neurology* 1998;50:1827-32.
242. Mitchison DA. Drug resistance in mycobacteria. *Br Med Bull* 1984;40:84-90.
243. Li Z, Kelley C, Collins F, Rouse D, Morris S. Expression of katG in *Mycobacterium tuberculosis* is associated with its growth and persistence in mice and guinea pigs. *J Infect Dis* 1998;177:1030-5.
244. Wilson TM, De Lisle GW, Collins DM. Effect of inhA and katG on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Mol Microbiol* 1995;15:1009-15.
245. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City - turning the tide. *N Engl J Med* 1995;333:229-33.
246. Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM, Crawford JT, Glickman SE, Kreiswirth BN, et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Arch Intern Med* 1997;157:531-6.
247. Davies J. Antibiotic resistance in mycobacteria. *Novartis Found Symp* 1998;217:195-208.
248. Heimbeck J. Sur la vaccination préventive de la tuberculose par injection sous-cutanée de BCG chez les élèves-infirmières de l'hôpital Ulleval, à Oslo (Norvège). *Ann Inst Pasteur* 1928;42:1229-32.

249. Lin BT. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N Engl J Med* 1993;315:811-2.
250. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;315:1570-5.
251. Nolan CM. Reinfection with multidrug-resistant tuberculosis. (Correspondence). *N Engl J Med* 1993;329:811.
252. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
253. Turett GS, Fazal BA, Justman JE, Alland D, Duncalf RM, Telzak EE. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. (Correspondence). *Clin Infect Dis* 1997;24:513-4.
254. Raleigh JW, Wichelhausen R. Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed by phage typing. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:639-42.
255. Daley CL. Tuberculosis recurrence in Africa: true relapse or re-infection? *Lancet* 1993;342:756-7.
256. Das S, Chan SL, Allen BW, Mitchison DA, Lowrie DB. Application of DNA fingerprinting with IS986 to sequential mycobacterial isolates obtained from pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong before, during and after short-course chemotherapy. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:47-51.
257. Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, Brindle R, Paul J, Hawken M, et al. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. *Tubercle Lung Dis* 1994;75:199-202.
258. Vynnycky E, Fine PEM. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect* 1997;119:183-201.
259. Canetti G. Endogenous reactivation and exogenous reinfection. Their relative importance with regard to the development of non-primary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1972;47:116-22.
260. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1991. Washington, DC: U.S.Department of Health and Human Services Publication, 1993.
261. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Statistics in the United States 1992. Washington, DC: U.S.Department of Health and Human Services Publication, 1994.
262. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:365-70.
263. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:253-7.
264. Powell KE, Brown D, Farer LS. Tuberculosis among Indochinese refugees in the United States. *J Am Med Assoc* 1983;249:1455-60.
265. Centers for Disease Control. Tuberculosis - United States, first 39 weeks, 1985. *Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34:625-8.

266. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE, Jr. Tuberculosis in the United States. *J Am Med Assoc* 1989;262:385-9.
267. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States 1996. Washington, DC: U.S.Department of Health and Human Services Publication, 1997.
268. Snider DE, Jr., Roper WL. The new tuberculosis. (Editorial). *N Engl J Med* 1992;326:703-5.
269. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:745-9.
270. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993;71:297-306.
271. Härö AS. Tuberculosis in Finland. Past - present - future. *Tuberculosis and Respiratory Diseases Yearbook* 1988;18:1-109.
272. Powell KE, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure. *J Infect Dis* 1980;142:946-8.
273. Andvord KF. Hva kan vi lære ved å følge tuberkulosens gang fra generasjon til generasjon? (What can we learn by studying tuberculosis by generation?). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben* 1930;91:642-60.
274. Andvord KF. Der Verlauf der Tuberkulose durch Generationen. *Beitr Klin Tuberk* 1930;75:552-63.
275. Andvord KF. What can be learned from following the development of tuberculosis from generation to generation. (Unpublished translation by Gerard Wijsmuller, undated typescript at the Annik Rouillon Documentation Centre of the IUATLD). *Norsk Magasin for Laegevidenskaben* 1930;91:642-60.
276. Frost WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *Am J Hyg* 1939;30:91-6.
277. Comstock GW. Invited Commentary on "The Age Selection of Mortality from Tuberculosis in Successive Decades". *Am J Epidemiol* 1995;141:3.
278. Hinman AR, Judd JM, Kolnik JP, Daitch PB. Changing risks in tuberculosis. *Am J Epidemiol* 1976;103:486-97.
279. Horwitz O, Comstock GW. What is a case of tuberculosis? The tuberculosis case spectrum in eight countries evaluated from 1235 case histories and roentgenograms. *Int J Epidemiol* 1973;2:145-52.
280. Tala E. Registration of tuberculosis in Europe. *Bull Int Union Tuberc* 1987;62:74-6.
281. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, Forssbohm M, Migliori GB, Schwoebel V, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996;9:1097-104.
282. EuroTB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1996. *EuroTB* 1998;September:1-95.

283. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:11-8.
284. McKenna MT, McGray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med* 1995;332:1071-6.
285. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990;65(1):2-20.
286. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organ* 1992;70:149-59.
287. Sudre P, ten Dam G, Chan C, Kochi A. Tuberculosis in the present time: a global overview of the tuberculosis situation. *World Health Organization Document* 1991;WHO/TUB/91.158:1-47.
288. Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *J Am Med Assoc* 1995;273:220-6.
289. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. A review of the epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and prevalence. *World Health Organization Document* 1993;WHO/TB/93.173:1-34.
290. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994;72:213-20.
291. Bjartveit K. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Norway. *Scand J Respir Dis* 1978;(suppl):28-35.
292. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Programme National de Lutte contre la Tuberculose de la République du Sénégal. Rapport No. 24 de l'UICTMR. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
293. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:96-104.
294. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity - United States, 1996. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:695-700.
295. National Center for Health Statistics. Tuberculin skin test reaction among adults 25-74 years. United States, 1971-72. Data from the National Health Survey. DHEW publication No (HRA)77-1649 1977;Series 11(No. 204):1-40.
296. Enarson DA, Wang JS, Dirks JM. The incidence of active tuberculosis in a large urban area. *Am J Epidemiol* 1989;129:1268-76.
297. Cantwell MF, Snider DE, Jr., Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *J Am Med Assoc* 1994;272:535-9.
298. Bergner L, Yerby AS. Low income and barriers to use of health services. *N Engl J Med* 1968;278:541-6.
299. Bloch AB, Snider DE, Jr. How much tuberculosis in children must we accept? (Editorial). *Am J Public Health* 1986;76:14-5.
300. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 1992;257:1055-64.

301. Centers for Disease Control. Tuberculosis among Asians/Pacific Islanders - United States, 1985. *Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:331-4.
302. Royal Netherlands Tuberculosis Association. Index tuberculosis 1994 Nederland. The Hague: Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1996.
303. Bundesamt für Gesundheitswesen / Office Fédéral de la Santé Publique. Tuberkulose in der Schweiz - La tuberculose en Suisse, 1988-1992. *Bull BAG/OFSP* 1993;(No. 41):739-45.
304. Borgdorff MW, Nagelkerke N, van Soolingen D, De Haas PEW, Veen J, van Embden JDA. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995 using DNA fingerprinting. *Am J Epidemiol* 1998;147:187-95.
305. Menzies D, Chan CH, Vissandjée B. Impact of immigration on tuberculosis infection among Canadian-born schoolchildren and young adults in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1915-21.
306. McCarthy OR. Asian immigrant tuberculosis - the effect of visiting Asia. *Br J Dis Chest* 1984;78:248-53.
307. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian refugees. A five-year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:805-9.
308. Horwitz O, Knudsen J. A follow-up study of tuberculosis incidence and general mortality in various occupational-social groups of the Danish population. *Bull World Health Organ* 1961;24:793-805.
309. Christensen O. Tuberculosis situation in the Scandinavian countries: Denmark. *Scand J Respir Dis* 1978;(suppl):21-7.
310. Horwitz O. Tuberculosis risk and marital status. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:22-31.
311. Friedman LN, Sullivan GM, Bevilacqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1188-92.
312. Grzybowski S, Allen EA, Black WA, Chao CW, Enarson DA, Isaac-Renton JL, et al. Inner-city survey for tuberculosis: evaluation of diagnostic methods. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1311-5.
313. Mientjes GHC, van Ameijden EJC, Keet RPM, van Deutekom H, van den Hoek AAR, Coutinho RA. Disproportional impact of the revised AIDS surveillance definition on the AIDS incidence among drug users compared to homosexual men. *Eur J Publ Health* 1995;5:288-90.
314. Castilla J, Gutiérrez-Rodríguez A, Tella O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain. *AIDS* 1995;9:383-8.
315. Burrill D, Enarson DA, Allen EA, Grzybowski S. Tuberculosis in female nurses in British Columbia: implications for control programs. *Can Med Ass J* 1985;132:137-40.
316. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Engl J Med* 1995;332:92-7.
317. McKenna MT, Hutton M, Cauthen G, Onorato IM. The association between occupation and tuberculosis. A population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:587-93.
318. Sutherland I. The epidemiology of tuberculosis and AIDS. *British Communicable Disease Report* 1990;90/10:3-4.

319. Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, Luzzati R, De Checchi G, Malena M, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989;2:1502-4.
320. Centers for Disease Control. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a health care clinic -- Florida, 1988. *Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:256-64.
321. Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, Salinas L, Amil S, Rullan JV, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients. *J Am Med Assoc* 1992;267:2632-5.
322. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40:585-91.
323. Edlin BR, Tokars JI, Grieco HM, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1514-21.
324. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT, Davis BJ, Dooley SW, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. A risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992;117:191-6.
325. Beck-Sagué C, Dooley SW, Hutton MD, Otten J, Breeden A, Crawford JT, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *J Am Med Assoc* 1992;268:1280-6.
326. Iseman MD. A leap of faith. What can we do to curtail intrainstitutional transmission of tuberculosis? (Editorial). *Ann Intern Med* 1992;117:251-3.
327. Mukadi YB, De Cock KM. Special challenges of tuberculosis in HIV-infected children. *Ann Nestlé* 1997;55:35-41.
328. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaly D, Mbengue A, Folquet AM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 1997;11:1151-8.
329. Lucas SB, Peacock CS, Hounnou A, Brattegaard K, Koffi K, Hondé M, et al. Disease in children infected with HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Br Med J* 1996;312:335-8.
330. Sassan-Morokro M, De Cock KM, Ackah A, Vetter KM, Doorly R, Brattegaard K, et al. Tuberculosis and HIV infection in children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994;88:178-81.
331. Ikeogu MO, Wolf B, Mathe S. Pulmonary manifestations in HIV seropositivity and malnutrition in Zimbabwe. *Arch Dis Child* 1997;76:124-8.
332. Rieder HL. Epidemiology of tuberculosis in children. *Ann Nestlé* 1997;55:1-9.
333. Stoneburner RL, Kristal A. Increasing tuberculosis incidence and its relationship to acquired immunodeficiency syndrome in New York City. (Abstract). *International Conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome, Atlanta, Georgia, April 14-17 1985*;1:66.
334. Pape JW, Liautaud B, Thomas F, Mathurin JR, Amand MM, Boncy M, et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N Engl J Med* 1983;309:945-50.

335. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE, Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann Med Intern* 1984;101:641-5.
336. Rieder HL. Misbehaviour of a dying epidemic: a call for less speculation and better surveillance. (Editorial). *Tubercle Lung Dis* 1992;73:181-3.
337. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV testing and surveillance among tuberculosis patients and tuberculosis prevention in HIV-infected persons in Europe. *Quarterly Report* 1995;(no 46):49-57.
338. Vall Mayans M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parrón I, Casabona J. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS* 1997;11:499-505.
339. Schwoebel V, Jouglu E. Tuberculosis and HIV in France. *Rev Epidém Santé Publ* 1993; 41:505-8.
340. van Deutekom H, Warris-Versteegen AA, Krijnen P, Postema CA, van Wijngaarden JK, van den Hoek JAR, et al. The HIV epidemic and its effect on the tuberculosis situation in the Netherlands. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:159-62.
341. Hayward AC, Watson JM. Tuberculosis in England and Wales 1982-1993: notifications exceeded predictions. *British Communicable Disease Report* 1995;5:29-33.
342. Watson JM, Meredith SK, Whitmore-Overton E, Bannister B, Darbyshire JH. Tuberculosis and HIV: estimates of the overlap in England and Wales. *Thorax* 1993;48:199-203.
343. Leitch AG, Rubilar M, Watt B, Laing R, Willcocks L, Brettle RP, et al. Why disease due to *Mycobacterium tuberculosis* is less common than expected in HIV-positive patients in Edinburgh. *Respir Med* 1995;89:495-7.
344. Harries AD. The association between HIV and tuberculosis in the developing world. In: Davies PDO, editors. *Clinical tuberculosis. Edition 2*. London: Chapman & Hall Medical, 1998:315-45.
345. Harries AD. Tuberculosis in HIV-infected persons with special emphasis on sub-Saharan Africa. *J Infect* 1998;37:305-209.
346. Cantwell MF, Binkin NJ. Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:205-14.
347. Aubry P, Kamanfu G, Mlika-Cabanne N, Nikoyagize E, Fagard C, Niyongabo T, et al. La tuberculose à l'heure du SIDA en Afrique sud-Saharienne. Expérience d'un pays d'Afrique centrale: Burundi. *Med Trop* 1994;54:67-74.
348. Loemba H, Beuzit Y, Makuwa M. Impact du Sida sur la recrudescence de la tuberculose et la réduction de la disponibilité des lits hospitaliers à Brazzaville (Congo). *Cahiers Santé* 1996;5:278-82.
349. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N'Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a West African City. *AIDS* 1993;7:1569-79.
350. Harries AD, Nyangulu DS, Kangombe C, Ndalama D, Wirima JJ, Salaniponi FM, et al. The scourge of HIV-related tuberculosis: a cohort study in a district general hospital in Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;91:771-6.

351. Gilks CF, Floyd K, Otieno LS, Adam AM, Bhatt SB, Warrell DA. Some effects of the rising case load of adult HIV-related disease on a hospital in Nairobi. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:234-40.
352. Chintu C, Luo C, Bhat G, Dupont HL, Mwansa-Salamu P, Kabika M, et al. Impact of the human immunodeficiency virus type-1 on common pediatric illnesses in Zambia. *J Trop Pediatr* 1995;41:348-53.
353. Heyderman RS, Goyal M, Roberts P, Ushewokunze S, Zizhou S, Marshall BG, et al. Pulmonary tuberculosis in Harare, Zimbabwe: analysis by spoligotyping. *Thorax* 1998;53:346-50.
354. Kenyon TA, Mwasekaga MJ, Huebner R, Rumisha D, Binkin N, Maganu E. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:4-11.
355. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 1997. World Health Organization Document 1997;WHO/TB/97.225:1-149.
356. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The National Tuberculosis / Leprosy Programme in Tanzania. Report No. 36 on the visit to Tanzania, August 1996. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1996.
357. Chum HJ, O'Brien RJ, Chonde TM, Graf P, Rieder HL. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. *AIDS* 1996;10:299-309.
358. Yanai H, Uthavivoravit W, Parich V, Sawanpanyalert P, Chaimanee B, Akarasewi P, et al. Rapid increase in HIV-related tuberculosis, Chiang Rai, Thailand, 1990-1994. *AIDS* 1996;10:527-31.
359. Ramachandran R, Datta M, Shanmugam S, Bhaskar G, Subramanian R, Rawoof A, et al. The sero-prevalence of HIV infection among tuberculosis patients. (Correspondence). *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:438.
360. Singh NB, Singh EK, Singh HL, Singh YI. Tuberculosis/HIV co-infection in India's north-eastern states. (Correspondence). *J Infect* 1993;26:344-5.
361. Linh PD. La tuberculose chez les sujets infectés par le VIH à Ho Chi Minh-Ville. *Cahiers Santé* 1996;6:74.
362. Lindan CP, Lieu TX, Giang LT, Lap VD, Thuc NV, Lurie P, et al. Rising HIV infection rates in Ho Chi Minh City heralds emerging AIDS epidemic in Vietnam. *AIDS* 1997;11(suppl 1): S5-S13.
363. Kritski A, Barroso EW, Bravo de Souza R, Andrade GN, Pena MLS, Castilho EA, et al. Tuberculosis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil. (Correspondence). *AIDS* 1991;5:107-18.
364. Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MA, Carvalho ACC, Carvalho CE, Bravo de Souza R, et al. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. *J AIDS* 1993;6:1008-12.
365. Ferreira MMC, Ferrazoli L, Palaci M, Salles PS, Medeiros LA, Novoa P, et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in Sao Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13:177-83.

366. Espinal MA, Reingold AL, Pérez G, Camilo E, Soto S, Cruz E, et al. Human immunodeficiency virus infection in children with tuberculosis in Santo Domingo, Dominican Republic: prevalence, clinical findings, and response to antituberculosis treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13:155-9.
367. Sutherland I, Svandová E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model of clinical tuberculosis following infection, linking data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle* 1982;63:255-68.
368. Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam R, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994;330:1710-6.
369. 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.
370. Kleeberg HH. Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 1984;3:11-32.
371. Schulzer M, FitzGerald JM, Enarson DA, Grzybowski S. An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection [published erratum appears in *Tubercle Lung Dis* 1992;73:245-6]. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:52-8.
372. Kircher T, Nelson J, Burdo H. The autopsy as a measure of accuracy of the death certificate. *N Engl J Med* 1985;313:1263-9.
373. Naalsund A, Haldal E, Johansen B, Kongerud J, Boe J. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. *J Int Med* 1994;236:137-42.
374. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part I. Tuberculous meningitis. *Am Rev Tuberc* 1947;56:75-94.
375. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children. With special reference to serous meningitis. Part II. Serous tuberculous meningitis. *Am Rev Tuberc* 1947;56:95-109.
376. Krebs W. Die Fälle von Lungentuberkulose in der aargauischen Heilstätte Barmelweid aus den Jahren 1912-1927. *Beitr Klin Tuberk* 1930;74:345-79.
377. Stephens MG. Follow-up of 1,041 tuberculosis patients. *Am Rev Tuberc* 1941;44:451-62.
378. Tattersall WH. The survival of sputum-positive consumptives. A study of 1,192 cases in a county borough between 1914 and 1940. *Tubercle* 1947;28:85-96.
379. Lowe CR. Recent trends in survival of patients with respiratory tuberculosis. *Br J Prev Soc Med* 1954;8:91-8.
380. Thompson BC. Survival rates in pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1943;2:721.
381. Drolet GJ. Present trend in case fatality rates in tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1938;37:125-51.
382. Buhl K, Nyboe J. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 9. Changes in mortality of Danish tuberculosis patients since 1925. *Bull World Health Organ* 1967;37:907-25.

383. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, Cauthen GM, Snider DE, Jr. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest* 1991;100:678-811.
384. Enarson DA, Grzybowski S, Dorken E. Failure of diagnosis as a factor in tuberculosis mortality. *Can Med J* 1978;118:1520-2.
385. Edlin GP. Active tuberculosis unrecognized until necropsy. *Lancet* 1978;1:650-2.
386. Mäkelä V, Ala-Kulju K, Holst J, Siljander T. Tuberculosis - diagnosed and undiagnosed - as a cause of death. Autopsy observations. *Scand J Respir Dis* 1971;52:13-8.
387. Bobrowitz ID. Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am J Med* 1982;72:650-8.
388. Juul A. Clinically undiagnosed active tuberculosis. Experience from an autopsy material. *Acta Med Scand* 1977;202:225-9.
389. Mackay AD, Cole RB. The problems of tuberculosis in the elderly. *Quarterly J Med* 1984;212:497-510.
390. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Nagelkerke N. Mortality among tuberculosis patients in the Netherlands in the period 1993-1995. *Eur Respir J* 1998;11:816-20.
391. Simpson DG. Tuberculosis first registered at death. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:863-9.
392. Aho K, Brander E, Jansson S, Pätäälä J. Tuberculosis deaths in subjects under age 50 with short disease histories. *Scand J Respir Dis* 1971;52:19-25.
393. Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed Tuberculosis in Hospitalized Patients. *Chest* 1985;87:770-4.
394. Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, Barnes PF. Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1990;98:1056-9.
395. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990;89:451-6.
396. Hill RA, Kramer F, Barnes PF. Delayed diagnosis of HIV-related tuberculosis. (Correspondence). *Am J Med* 1991;91:319.
397. Datta M, Radhamani MP, Selvaraj R, Paramasivan CN, Gopalan BN, Sudeendra CR, et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the direct tuberculosis programme. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:180-6.
398. Dubos J, Dubos R. The white plague. Edition 2. New Brunswick: Rutgers University Press, 1987.
399. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958;78:151-72.
400. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part III. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958;78:426-53.
401. Grigg ERN. The arcana of tuberculosis. With a brief epidemiologic history of the disease in the U.S.A. Part IV. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958;78:583-603.
402. Redeker F. Epidemiologie und Statistik der Tuberkulose. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E, editors. *Handbuch der Tuberkulose, Vol I of IV*. Edition 1. Stuttgart: Georg Thieme, 1958:407-98.

403. Sartwell PE, Moseley CH, Long ER. Tuberculosis in the German population, United States Zone of Germany. *Am Rev Tuberc* 194;59:481-93.
404. Rieder HL, Zwahlen M, Zimmermann H. Mortality from respiratory tuberculosis in Switzerland. *Soz Präventivmed* 1998;43:162-6.
405. Collins JJ. The contribution of medical measures to the decline of mortality from respiratory tuberculosis: an age-period-cohort model. *Demography* 1982;19:409-27.
406. World Health Organization. Report on infectious diseases. Removing obstacles to nealthy development. World Health Organization Document 1999;WHO/CDC/99.1:1-68.