

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-000122

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

計畫名稱：醫療照護人員結核病與潛伏結核感染情形調查

年度/全程研究報告

執行機構：台灣呼吸健康促進協會

計畫主持人：蘇維鈞

協同主持人：馮嘉毅、潘聖衛、樹金忠、李欣蓉、林恕民、王才郁李忠恕、張博瑞、謝孟亨

研究人員：李憶芃、何玫樺

執行期間：2020 年 4 月 01 日至 2020 年 12 月 31 日

目 錄

一、計畫摘要.....	1
1. 中文摘要.....	4
2. 英文摘要.....	6
二、本文.....	8
1、前言	8
2、方法	14
3、執行過程以及成果.....	18
4、討論	26
5、結論與建議.....	30
6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議.....	31
7、參考文獻.....	32

一、計畫摘要

1. 中文摘要

研究目的：在潛伏結核感染的高風險族群中，醫療工作人員是很特別的一個族群，尤其是在特殊的病房單位如胸腔科感染科病房，或是重症加護病房，醫療工作人員有更高的機會接觸到活動性的結核病人，若是醫療工作人員本身發病，傳染給免疫功能不佳病人的機會更高。但在台灣地區一直缺乏相關的公衛資料，用以評估醫療工作人員潛伏結核感染的盛行率，以及接受相關治療的意願。

研究方法：本研究計畫為一前瞻性觀察性研究，收案全國四家醫學中心的醫療工作人員，進行潛伏結核感染篩檢，建立台灣本土的醫療工作人員潛伏結核感染流行病學資料，探討醫療工作人員與潛伏結核感染相關的臨床因子，並分析醫療工作人員接受治療的意願與拒絕治療的原因。

主要發現：本研究目前共收案 215 位 LTBI 受試者，平均年齡是 36.0 ± 8.8 歲，有 22 位(10.2%)為 IGRA 檢測陽性。在多變數分析中，與合併潛伏結核感染相關的因子包括年齡 (aHR 1.10, 95% CI 1.03-1.17)，北部醫院工作者 (aHR 6.40, 95% CI 1.13-36.47)，技術員與工作人員 (aHR 9.73, 95% CI 2.10-45.17)與加護病房工作人員 (aHR 2.25, 95% CI 1.15-23.86)。在接受檢測前，願意接受預防性治療的比例為 67%，檢測後且確認陽性的病人，願意接受預防性治療的比例為 31.8%，拒絕治療的主要原因是擔心副作用 (53.3%)與缺乏病識感 (33.3%)。與拒絕治療顯著相關的臨床特性包括北部醫院工作者 (aHR 6.36, 95% CI 2.62-15.44)，醫師 (aHR 4.16, 95% CI 1.38-12.52)，技術員/行政工作人員 (aHR 5.13, 95% CI 1.65-15.94)，胸腔科/感染科工作者 (aHR 4.62, 95% CI 2.12-10.03)，與合併慢性肝炎 (aHR 14.10, 95% CI 1.34-95.71)。

結論及建議：本研究發現台灣地區醫療工作人員的潛伏結核感染盛行率與同年齡層的一般民眾相比沒有特別增加，但醫療工作人員中的年齡、行政人員/助理與加

護病房工作人員是與潛伏結核感染相關的臨床因子，我們也發現醫療工作人員接受潛伏結核感染治療的意願偏低，拒絕治療的主要原因包括擔心副作用與缺乏病識感。

關鍵詞：潛伏結核感染、預防性治療、醫療工作人員、預測因子、性別

2. 英文摘要

Rationale: health care workers (HCWs) is a special population in management of LTBI. HCWs had increased risk of exposure to active TB cases. Meanwhile, the occurrence of active TB in HCWs may lead to rapid transmission of active TB within medical facilities if the diagnosis of active TB in HCWs is delayed. LTBI screening and preventive treatment is widely conducted in other countries but the clinical experiences in Taiwan remains limited. A programmatic screening plan in HCWs is required to understand the prevalence of LTBI in our HCWs and the potential effectiveness of LTBI treatment in this population.

Methods: The present study is a prospective, observational design which aims to enroll HCWs from four referral medical centers in Taiwan. The goal of the present study is to collect the epidemiological data of LTBI prevalences in HCWs in Taiwan. HCWs with LTBI test positive will be encouraged to received LTBI treatment. The treatment adherence condition and cause of treatment refusal will also be recored and analyzed.

Results: During the study period, a total of 215 HCSw were recruited for analysis. Their mean age was 36.0 ± 8.8 years old and 22 (10.2%) of them were QFT-Plus testing positive. In multivariate analysis, independent factors associated with IGRA positive included older age (aHR 1.10, 95% CI 1.03-1.17), work in northern hospitals (aHR 6.40, 95% CI 1.13-36.47), administrative staff and healthy professionals (aHR 9.73, 95% CI 2.10-45.17), and ICU staffs (aHR 2.25, 95% CI 1.15-23.86). Only 31.8% of IGRA positive HCWs agree with LTBI treatment. The main reason for refusal of LTBI treatment included worry of adverse reactions (53.3%)

and no sense of illness (33.3%). Independent factors associated with refusal of LTBI treatment included work in northern hospital (aHR 6.36, 95% CI 2.62-15.44), physicians (aHR 4.16, 95% CI 1.38-12.52), administrative staff and health professionals (aHR 5.13, 95% CI 1.65-15.94), work in chest medicine and infectious disease department (aHR 4.62, 95% CI 2.12-10.03), and comorbidities of chronic hepatitis (aHR 14.10, 95% CI 1.34-95.71) °.

Conclusion: The prevalence of latent TB infection in HCWs in Taiwan was similar to general population. Administrative staffs, health professionals, and ICU staffs are clinical factors associated with LTBI. HCWs had low willingness for LTBI treatment and the main reason of refusal of LTBI treatment included adverse reactions and lack of sense of illness.

Key words: Latent tuberculosis infection, preventive treatment, health care workers, adherence, predictor

二、本文

1、前言：

結核在台灣的重要性以及潛伏結核感染治療在目前結核防治的角色

到目前為止，結核病仍是世界上最嚴重的感染症之一，目前全球有將近四分之一的人口得到肺結核的感染。根據世界衛生組織（WHO）最新的資料，在 2017 年，全球有 1 千萬人發生活動性結核病，另外有將近一百三十萬人死於結核病 [1, 2]。在台灣地區，雖然醫療水準與公共衛生持續的進步，台灣仍然是結核病的流行地區，自從 2006 年台灣地區推行『十年減半計畫』以來，台灣地區結核病的盛行率已經由 2005 年的每十萬人口 72.5 人下降到 2018 年的每十萬人口 39 人 [3, 4]，儘管如此，台灣通報的新診斷結核病個案在 2018 年仍有 9,139 人，顯示結核病的防治在台灣仍然是公共衛生與防疫很大的挑戰。想要成功的控制結核病，就必須要能夠防止結核菌的傳播，除了早期診斷並有效治療活動性肺結核之外，診斷並治療潛伏性結核病（latent tuberculosis）也是世界衛生組織（World Health Organization, WHO）積極推動的另一個終結結核（End TB strategy）的重要策略 [5]，期望將復發成活動性結核”前”的接觸者或高危族群，在潛伏性結核感染的階段就治療，防止後續的發作（reactivation）。

潛伏結核感染簡介

當人體接觸到結核菌時，約有 30% 的接觸者會被感染，在所有被感染的病人中，約有 5% 的病人會在感染的當下立刻發病，成為原發性的結核病，而剩下 95% 的感染者，則成為潛伏結核感染（latent TB infection, LTBI）的病人，終生大約有 10% 的機會發生續發性結核病。每一位接觸者究竟會走向哪一條道路，除了與當初接觸時的細菌量有關外，每一個宿主的免疫反應機制應是扮演了重要的角色]。若宿主的免疫功能能將結核桿菌有效的侷限在肉芽腫組織（granulation tissue）內，此時人體處在潛伏感染的狀況，不會立即發病，但肉芽腫內的結核菌並未被消滅，而是處在休眠（dormant）

的狀態，在往後的某個時間若身體的免疫功能下降，原本被侷限的結核桿菌有可能突破肉芽腫組織，發生擴散導致發病，但理論上 90% 的潛伏感染患者，其肉芽腫組織應該是終生都能有效侷限住結核菌而不發病。易言之，潛伏結核感染是一種免疫學的狀態，病人在胸部的影像學檢查不應該出現活動性肺結核的病灶，呼吸道檢體培養也不會有結核菌生長。

潛伏結核感染之治療的對象與處方

是否要進行潛伏結核感染的預防性治療主要需考慮兩大因素，其一是該潛伏結核族群由潛伏結核感染轉變為活動性結核病的可能性，其二是病人接受潛伏結核感染治療時的完治率 and 安全性。根據美國 ATS/CDC [6] 和 WHO [5] 的建議，活動性結核病發病的高風險族群，包括了活動性結核病的接觸者、HIV 感染、器官移植使用免疫抑制藥物病患、慢性腎衰竭接受洗腎病患、矽肺症、使用 TNF- α 抑制藥物患者以及醫療工作人員 [7] 等，完成治療的潛伏結核感染者，可將未來復發轉變成活動性結核的機會下降約 90% 以上 [8]。

需特別注意，目前台灣地區建議的潛伏結核感染篩檢與治療者為為全年齡的培養陽性結核病接觸者，目前對於其它高風險族群尚未有很有有的檢測和推廣，尤其是醫療工作人員，雖然醫療工作人員辛苦的站在第一線執行醫療照護，接觸結核的風險卻勢必會倍增，過去美國即建議要對醫療人員作基本的潛伏結核篩檢，視情況作追蹤 [7]，然而台灣的公衛策略仍僅處在 CXR 和症狀之類的活動性結核篩檢，雖然之前有一些次族群的篩查，顯示出台灣洗腎室的醫療工作人員的潛

伏結核感染約為 11%和有結核暴露史的醫療工作人員是約 15.3% [7, 9]，但仍缺乏多中心代表對醫療工作人員作前瞻性的潛伏結核感染調查。

潛伏結核感染之治療與可能副作用

在確立潛伏結核感染診斷後，預防性治療的藥物組合有多種選擇，目前的主流是使用每週一次高劑量 Rifapentine(900mg in a 60 kg adult)與 Isoniazid(15 mg/kg.week)兩種藥物合用的”速克伏”處方使用 3 個月，或是 Isoniazid (兒童 10mg/kg 成人 5mg/kg，最高劑量 300mg)治療每日持續 9 個月(9H)。在 2016 年 4 月後，台灣全面推動速克伏處方，其最大優勢是只需要一周一次，治療 12 周，所以一個完整的治療只需要 12 個劑量，相較傳統的 Isoniazid 9 個月需要 270 個劑量，不僅是公共衛生端所需耗費的人力與資源會減少許多，病人接受治療的服藥順從性也會增加許多，完治率明顯會下降。速克服與 9H 這兩種處方除了治療時間長短的差異外，另外一個差別是在副作用發生的機會。嚴重副作用仍有約 3 - 4%的發生率 [10]，而嚴重的副作用的種類，在 isoniazid 使用 9 個月較常見以嚴重肝炎為主，而速克伏則較常見為相關的過敏反應或是心臟負荷這類嚴重的副作用。3HP 的困難

雖然因為短療程，3HP 顯然是比 9H 的完成率來得高。然而，3HP 的使用經驗，雖然只需要 3 個月療程，但其高劑量會使的部份潛伏結核產生難以忍受的副作用而中斷，尤其是台灣在推動全年齡的 LTBI 治療，雖然完成率是較高的，因為接受者平均年齡高、且共病症多，但被報告的副作用發生率也會較其它國家的發生

率和發生種類來得多[1]，在洗腎病患中使用 3HP 治療下，甚至有 69%的副作用發生 [9, 11]。這類的副作用反應，仍是臨床醫師與民眾最擔心的

醫療工作人員的潛伏結核感染風險

醫療工作人員得到潛伏結核感染及活動性結核感染的風險比一般民眾高，故世界衛生組織 2015 年的潛伏性結核感染準則建議醫療工作人員應該接受潛伏性結核篩檢及治療 [5]。美國疾病管制署建議新進人員應該接受一次性潛伏性結核篩檢並潛伏性結核感染者應接受治療 [7]。在低和中收入國家，潛伏性結核盛行率依據結核菌素皮膚測驗(Tuberculin skin test, TST)陽性率為 33-79%，發生率 0.5-14.3% [12]。在本團隊 2004-2008 年對台灣醫療工作人員的研究顯示，在 193 位醫療工作人員平均年齡 35.6 歲，且全部接受過卡介苗施打，應用 TST 陽性率高達 88.8%，而同步使用 interferon-gamma release assay (IGRA) QuantiFERON-TB Gold test 陽性率為 14.5% [13]。這和過去在低結核病發生率國家研究略同，根據一 systematic review 共 24 個研究顯示，使用 IGRA 陽性率都顯著低於 TST [14]。潛伏性結核感染盛行率和發生率受工作年資、工作地點、結核病接觸和工作類別影響[15]。在台灣卻發現有結核曝觸和沒有結核曝觸的醫療工作人員盛行率沒有差別，可能原因包括在醫院的風險和社區一樣。近年來，台灣結核病經疾病管制署有效推廣十年減半計畫等得到控制，醫療工作人員得到潛伏性結核感染的風險情形有所變化，但仍缺乏多中心的前瞻性研究。

本研究將篩檢高風險及低風險工作環境之醫療工作人員以了解這個特殊

族群的潛伏結核感染盛行率，並了解其對於治療的接受意願。同意接受治療者給予潛伏性結核感染預防性治療，並比較不同處方完成率、副作用及未來兩年結核病發病率，拒絕治療者我們也將分析其拒絕治療的原因，以期提供疾管署和台灣醫界，在目前”終止結核 (End TB strategy)”的任務中，執行全年齡/高危/共病等族群治療潛伏結核感染時的參考。

目的:

以前瞻性觀察性研究方式，收案全國四家醫學中心的醫療工作人員，進行潛伏結核感染篩檢，建立台灣本土的醫療工作人員潛伏結核感染流行病學資料，探討醫療工作人員與潛伏結核感染相關的臨床因子，並分析醫療工作人員接受治療的意願與拒絕治療的原因。

2、方法

- 一、 研究型式: 本研究為前瞻性觀察性研究。
- 二、 研究地點: 台北榮民總醫院、台灣大學附設醫院、林口長庚醫院、高雄榮民總醫院等四家醫院，以前瞻性方式收案。
- 三、 收案之納入條件與排除條件如下：

納入條件

1. 於醫院中工作一年以上之醫療相關工作者

排除條件

1. 小於 20 歲
2. 孕婦
3. 過去曾診斷活動性結核病人
4. 過去曾接受潛伏結核感染治療之個案

四、 研究方法:

所有收案的患者在參加研究前都將接受詳細的說明，並簽署受試者同意書。

會抽血約 5 c.c.進行丙型干擾素釋放檢測 (IGRA，如下點 5 說明)檢測。若已有丙型干擾素釋放檢測報告，則可免除初次再測。之後每 6 個月追蹤一次，共二次。

若丙型干擾素釋放檢測陽性，則需依常規排除活動性結核病，包括胸部 X 光檢查。

若符合潛伏結核感染，則依常規建議治療，所有同意接受治療的個案，將依照疾管局建議在開始治療前檢測肝功能(AST, ALT, total bilirubin)、腎功能 (BUN, Cr)、病毒性肝炎指標(HBsAg, Anti-HCV)與血球檢查(WBC, Hb, Plt, DC)等。

潛伏結核感染

檢測本研究所收入的結核病感染者，將被定義為丙型干擾素釋放檢測 (Interferon Gamma Releasing Assay, IGRA) 檢測陽性，IGRA 使用的試劑為 QuantiFERON-TB GOLD In-Tube (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)。

對 IGRA 檢測陽性的受試者，若發現胸部 X 光有疑似發炎等異常病灶，或合併呼吸道症狀者，將依醫療常規進行結核病診斷流程，包括留痰三次，其中第一套痰將同時送核酸增幅試驗檢測。

7. 潛伏結核感染治療

關於潛伏結核感染的治療，經負責醫師說明治療處方的目的與可能副作用後，潛伏結核感染個案原則上由個案自行選擇接受 3HP 或是 9H 的治療處方，但若指標個案為 INH 抗藥則為 4R 處方，若為指標個案 Rifampicin 抗藥則為 9H 處方。若選擇 3HP 處方，將依疾病管制署規定接受 12 周、每周一次的 Rifapentine (>50kg:900mg, 32.1-50kg: 750mg)與 Isoniazid (15mg/kg, 最大劑量 900mg)的合併治療，總共 12 次劑量，個案同時須按照疾管署要求接受潛伏結核感染都治計畫 (DOPT); 選擇 9H 治療處方的個案，將依疾病管制署規定接受 9 個月，每天一次 Isoniazid (5mg/kg, 最大劑量 300mg)的單方治療，總治療過程共計 270 次劑量。

對於確定診斷潛伏結核感染但不願意接受治療的個案，我們也將提供相關衛教資訊並詢問分析個案不願意接受治療的原因。

8. 副作用評估

在治療期間，所有個案不論是使用 3HP 或是 9H 處方，在開始用藥後第一周、二周、第四周、第八周、第 12 周，以及之後至少每兩月一次追蹤全血球數量與肝功能指數，直到治療結束。肝炎的定義為肝功能指數(AST, ALT) 大於正常值 5 倍 (無肝炎症狀) 或 3 倍 (有肝炎症狀)，或是總膽紅素 (total bilirubin) 大於 3mg/dL。若是個案治療前肝功能基礎值大於正常值 2 倍，則肝炎定義修改為肝功能指數大於治療前 2 倍。若是肝功能出現異常，由診治醫師根據醫療常規決定是否暫停用藥或是永久停藥。

除了肝炎副作用之外，我們也將追蹤個案治療過程中出現的其他副作用，

包括 Flu-like syndrome、過敏反應、頭暈、疲倦、肌肉酸痛、腸胃道不適、皮疹、神經功能異常、精神狀態異常等症狀，由診治醫師決定同時記錄個案因為副作用而用藥中斷或是停藥的比例。

9. 記錄的臨床因子，包括了年齡、性別、抽菸、BCG 接種情形、TB 接觸史、種族、肝炎病毒帶原、生物製劑使用、器官移植、腎臟功能/肝機能不全、心臟衰竭、癌症、呼吸道疾病、肝硬化等共病症

11. 分析目標

醫療工作人員的潛伏結核盛行率和發生率比較，曾經接觸肺結核病人是否增加 LTBI 潛伏結核感染機會

特殊醫療單位的醫療工作人員，如胸腔科病房或重症加護病房，與其它單位的潛伏結核盛行率和發生率比較

醫療工作人員接受 LTBI 治療的意願與拒絕治療原因分析

所有接受 LTBI 的個案因副作用而中斷治療的情形，比較不同處方的差異，分析使用 LTBI 治療有副作用的臨床風險因子

追蹤期間 IGRA 檢測陽轉的比例與相關因子

12. 統計分析

我們將已收案個案分為以下組別，並進行比較分析。

- 曾/不曾經結核暴露的醫療工作人員與其它族群，和是否為急重症的醫療工作人員，其的潛伏結核盛行率和發生率比較;
- 醫療工作人員接受 LTBI 治療的意願與完治率，與其它族群比較;
- 比較不同處方發生副作用而中斷治療的比較;
- 分析使用 LTBI 治療有副作用的臨床風險因子

臨床資料之類別變項將以 Pearson' s chi-square 或 Fisher' s test 檢定分析，連續變項將以 independent sample t 或 Mann Whitney U test 檢定分析。在單變數分析中 p value < 0.1 的變項將進入多變數分析，使用 Logistic regression model。所有的分

析皆以 $p \text{ value} < 0.05$ 判定為具統計學上的顯著差異。本研究之統計分析使用 SPSS 20.0 統計軟體 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)。

3、執行過程以及成果

本計畫的研究目標為調查台灣四家醫學中心醫療工作人員的潛伏結核感染盛行率，醫療工作人員在結核暴露後得到潛伏結核感染的風險，和發生率的風險因子分析，確定潛伏結核感染的醫療人員，接受治療的意願與拒絕治療原因分析，以及醫療工作人員新近發生 IGRA 檢測陽轉的盛行率和發生率的風險因子分析。

本研究進行的方式，是在全國 4 家合作醫院，包括台大醫院、台北榮總、長庚醫院、高雄榮總，招募工作一年以上的醫療工作人員，使用 QuantiFERON®-TB Gold Plus 進行 LTBI 檢測，陽性者（意指代表潛伏結核感染 [Latent tuberculosis infection, LTBI]），進行潛伏結核感染治療相關諮詢，同意後開始進行 LTBI 治療的個案，收案後追蹤並評估副作用的情形，陰性者則在 6 個月後進行第二次檢測，以評估追蹤期間陽轉的比例。此研究案在各醫院的人體試驗委員會通過後，開始執行。

線上資料平台建立

在計畫通過後，本研究透過台灣胸腔暨重症醫學會的協助，使用 REDCap 系統，建立跨院多中心的線上資料輸入平台，所有合作醫院的合作醫師都可以隨時了解各醫院的收案進度，為確保病人的隱私保護，所有輸入的病人資料都不包含可供辨識的相關資料，如生日、姓名、身分證字號等，都不會出現在平台上，平台功能除了可直接輸出資料以供分析外，也可主動提醒臨床助理病人預計回診追蹤的相關事宜。

受試者招募成果

自 2020 年 4 月開始，依照各醫院通過 IRB 審查的進度，陸續開始在病房與門診進行受試者說明及招募，徵詢潛在受試者意願，有意願者簽署試驗同意書

後，填寫問卷收及相關臨床資料與結核病暴露病史，抽血接受相關檢驗。目前，在 4 家合作醫院，已共計有 215 位醫療工作人員加入本研究，收案進度為 119%。

病人的基本資料

目前已經收案的 215 位醫療工作人員，平均年齡是 36.0 ± 8.8 歲，男性 27 位(12.6%)，女性 188 (87.4%)位，檢測結果有 22 位(10.2%)為 IGRA 檢測陽性，有 189 位(87.9%)為 IGRA 檢測陰性，有 3 位(1.7%)為 IGRA 檢測 indeterminate。受試者中包括 23 位醫師、161 位護理師、20 位技術員(包含助理)與 11 位行政工作人員。

醫療工作人員的臨床資料與檢測結果如表一，215 位受試者中，有 136 位 (63.3%)來自北部的醫院，有 79 位 (36.7%)來自南部的醫院，其中 114 人 (53%)的主要工作地點是普通病房，有 20 位(9.3%)受試者的主要工作地點是加護病房，81 位 (31.6%) 受試者的主要工作地點是門診或其他。有 107 人(49.8%)在胸腔科或感染科的相關單位工作，108 人(50.2%)在非胸腔科或感染科單位工作，都沒有抽菸習慣，其中 168 人(78.1%) 在過去三年內曾照顧過或接觸過活動性結核病人，其中約有一半 (87 位，53%)在接觸或照顧活動性結核病人時有戴 N95 口罩。大部份的受試者都沒有特殊慢性疾病或共病症。其中有 5 位有惡性腫瘤病史，有 7 位有自體免疫疾病，有 4 位在使用免疫抑制藥物，有 5 位有肝炎病史。

如表一所示，我們比較 22 位 IGRA 檢測陽性與 193 位 IGRA 檢測非陽性的病人，可以發現 IGRA 檢測陽性的受試者的年齡較大 (43.7 ± 9.0 vs. 35.1 ± 9.5 歲, $p < 0.001$)，BMI 較高 (24.6 ± 3.8 vs. 22.5 ± 4.3 , $p = 0.033$)，在北部醫院工作的比例較高 (86.4% vs, 60.6%, $p = 0.018$)。工作類別的部分，技術員 (18.2% vs. 8.3%) 與行政人員 (13.6% vs. 4.1%) 的比例較高，護理師 (63.6% vs. 76.2%)與醫師 (4.5% vs. 11.4%)的比例較低。工作地點的部分，

在加護病房 (27.3% vs. 7.3%)與門診/其他單位 (54.5% vs. 35.8%)服務的比
例較高，但是服務的科別是否為胸腔科或感染科則沒有差別 (50% vs.
49.7%)，過去三年是否曾接觸肺結核病人與是否有戴 N95 口罩的比例上也沒有
差異。兩組病人在共病症的部份也沒有差異。

表一、接受檢測的醫療工作人員與是否合併潛伏結核感染的臨床特色比較

	Overall	LTBI status		P value
		Without LTBI	With LTBI	
Case number	215	193	22	
Age	36.0 (8.8)	35.1.0 (9.5)	43.7 (9.0)	<0.001
Female gender	188 (87.4%)	168 (87%)	20 (90.9%)	0.604
BMI	22.9 (3.6)	22.5 (4.3)	24.6 (3.8)	0.033
Smoking habit	0	0	0	-
BCG scar	211 (98.1%)	189 (97.9%)	22 (100%)	1.000
Hospital area				0.018
Nourthen	136 (63.3%)	117 (60.6%)	19 (86.4%)	
Southern	79 (36.7%)	76 (39.4%)	3 (13.6%)	
Work category				0.003
Physicians	23 (10.7%)	22 (11.4%)	1 (4.5%)	
Nurses	161 (74.9%)	147 (76.2%)	14 (63.6%)	
Health professionals	20 (9.3%)	16 (8.3%)	4 (18.2%)	
Administrative staffs	11 (5.2%)	8 (4.1%)	3 (13.6%)	
Working place				<0.001
General ward	114 (53.0%)	110 (57%)	4 (18.2%)	
ICU	20 (9.3%)	14 (7.3%)	6 (27.3%)	
Outpatient/others	81 (31.6%)	69 (35.8%)	12 (54.5%)	
Department				0.982
Chest/ID	107 (49.8%)	96 (49.7%)	11 (50.0%)	
Non-Chest/ID	108 (50.2%)	97 (50.3%)	11 (50.0%)	
Known TB contact history	168 (78.1%)	154 (79.8%)	14 (63.6%)	0.082
With N95 mask (n=168)	87 (53.0%)	80 (53.3%)	7 (50%)	0.811
Comorbidities				
Malignancies	5 (2.3%)	5 (2.6%)	0	1.000
Diabetes	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (4.5%)	0.278
Chronic renal diseases	0	0	0	-
Chronic lung diseases	0	0	0	-
Chronic liver diseases	5 (2.3%)	5 (2.6%)	0	1.000

Autoimmune diseases	7 (3.3%)	6 (3.1%)	1 (4.5%)	0.536
Immunosuppressant	4 (1.9%)	4 (2.1%)	0	1.000
Gastrectomy	1 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1.000
IFN-g in QFT-Plus				
TB1-Nil (IU/ml)	-	-	1.65 (2.21)	
TB2-Nil (IU/ml)	-	-	1.93 (2.48)	

接受治療的意願分析

我們分兩次進行接受潛伏結核感染治療的意願分析。在進行檢測結果之前的問卷結果統計顯示，在收案的 215 位受試者中，若是檢測為陽性，有 144 人(67%)表示願意進行潛伏結核感染治療，有 71 人(33%)表示即使陽性也不願意治療。如表二所示，在 71 位不願意接受治療的受試者中，有 33 人(46.5%)擔心副作用問題，有 29 人(40.8%)認為目前沒有症狀不需要治療，有 12 人(16.9%)認為接受治療的預防效果仍不明，有 10 人覺得治療時間太長，另外有 8 人(11.3%)擔心會增加抗藥性風險，有 5 人(7.1%)覺得藥物顆粒數太多，也有 5 位覺得接受都治會造成不便。

在知道檢測結果之後，我們進行第二次的接受治療意願調查，在 22 位檢測陽性的受試者中，願意接受治療與拒絕接受治療的受試者各有 7 人(31.8%)，有 15 位 (68.2%)拒絕進行治療，在拒絕接受治療的受試者中，8 位 (53.3%)表示擔心副作用問題，5 位(33.3%)認為自己沒有症狀不需服藥，1 位認為預防效果不確定，1 人認為治療時間太長，2 位覺得必須接受都治太麻煩。

表二、醫療工作人員檢測前與檢測後接受潛伏結核感染治療意願與拒絕接受治療原因分析

	Case number (%)
Before LTBI testing, case number	215
Agree with treatment	
Yes	144 (67%)
No	71 (33%)
Reason of refusal treatment (multiple)	

Adverse reactions	33 (46.5%)
No sense of illness	29 (40.8%)
Uncertain treatment efficacy	12 (16.9%)
Risk of resistance	8 (11.3%)
Worry of drug-drug interaction	3 (4.2%)
Prolonged treatment duration	10 (14.1%)
Other	13 (18.3%)
After LTBI testing, case number	22
Agree with treatment	
Yes	7 (31.8%)
No	15 (68.2%)
Reason of refusal treatment (multiple)	
Adverse reactions	8 (53.3%)
No sense of illness	5 (33.3%)
Uncertain treatment efficacy	1 (6.7%)
Risk of resistance	0
Worry of drug-drug interaction	0
Prolonged treatment duration	1 (6.7%)
Other	3 (20%)

拒絕接受治療受試者的特性分析

我們分析同意接受治療的 144 位受試者與拒絕進行治療的 71 位受試者的臨床特性差異，如表三所示，兩組病人最大的差異包括年齡，拒絕接受治療的受試者年齡較大 (38.5 ± 9.3 vs. 34.8 ± 9.9 , $p=0.009$) 在居住與工作地區，北部的醫療工作人員拒絕接受治療的比例顯著高於南部醫院 (39.7% vs. 21.5% , $p=0.006$)，其次為工作類型，20 位技術員/助理中，拒絕治療有 12 位 (60%)，23 位接受檢測的醫師中有 11 人 (47.8%) 表示即使檢測陽性也不願意接受治療。相較於 161 位接受檢測的護理師中則只有 45 位 (27.9%) 不願意接受治療，行政相關人員拒絕接受治療的比例則是 27.3%。此外，在胸腔科與感染科工作的醫療人員拒絕接受治療的比例也顯著較高 (43% vs. 23.1% , $p=0.002$)，除此之外，拒絕接受治療的受試者中，合併慢性肝炎的比例也顯著較高 (5.6% vs. 0.7% , $p=0.042$)。是否願意接受治療的受試者，在年齡、已知結核病人接觸史，其他共病症的部份，則沒

有太大的差異。

表三、拒絕接受治療受試者的特性分析

	LTBI treatment		
	Agree	Disagree	
Case number	144	71	
Age	34.8 (9.9)	38.5 (9.3)	0.009
Female gender	129 (89.6%)	59 (83.1%)	0.177
BMI	22.5 (4.6)	23.3 (3.6)	0.186
Smoking habit	0	0	-
BCG scar	141 (97.9%)	70 (98.6%)	1.000
Hospital area			0.006
Nourthen	82 (56.9%)	54 (76.1%)	
Southern	62 (43.1%)	17 (23.9%)	
Work category			0.017
Physicians	12 (8.3%)	11 (15.5%)	
Nurses	116 (80.6%)	45 (63.4%)	
Health professionals	8 (5.6%)	12 (16.9%)	
General services	8 (5.6%)	3 (4.2%)	
Department			0.002
Chest/ID	61 (42.4%)	46 (64.8%)	
Non-Chest/ID	83 (57.6%)	25 (35.2%)	
Known TB contact history	117 (81.3%)	51 (71.8%)	0.116
With N95 mask (n=168)	60 (53.1%)	27 (52.9%)	0.985
Comorbidities			
Malignancies	3 (2.1%)	2 (2.8%)	0.666
Diabetes	1 (0.7%)	2 (2.8%)	0.254
Chronic renal diseases	0	0	
Chronic lung diseases	0	0	
Chronic liver diseases	1 (0.7%)	4 (5.6%)	0.042
Autoimmune diseases	6 (4.2%)	1 (1.4%)	0.284
Immunosuppressant	3 (2.1%)	1 (1.4%)	1.000
Gastrectomy	1 (0.7%)	0	1.000

合併潛伏結核感染的多變數分析

我們進一步進行與合併潛伏結核感染相關因子的單變數與多變數分析，如表四所

示，在多變數分析中，與合併潛伏結核感染相關的因子包括年齡 (aHR 1.10, 95% CI 1.03-1.17)，北部醫院工作者 (aHR 6.40, 95% CI 1.13-36.47)，行政人員/助理 (aHR 9.73, 95% CI 2.10-45.17)與加護病房工作人員 (aHR 2.25, 95% CI 1.15-23.86)。

表四、與合併潛伏結核感染相關的臨床因子單變數與多變數分析

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	aHR (95% CI)	P value
Age	1.1 (1.04-1.16)	<0.001	1.10 (1.03-1.17)	0.004
Male	0.67 (0.15-3.05)	0.607		
BMI >23	2.64 (1.06-6.58)	0.038	1.72 (0.59-4.98)	0.320
Hospital area				
Southern	1.00		1.00	
Northern	4.11 (1.18-14.38)	0.027	6.40 (1.13-36.47)	0.036
Work category				
Nurse	1.00		1.00	
Physicians	0.48 (0.06-3.81)	0.485	0.64 (0.06-6.61)	0.705
Others ^a	3.06 (1.12-8.36)	0.029	9.73 (2.10-45.17)	0.004
Department				
Chest/ID	1.01 (0.42-2.44)	0.982		
Non-chest/ID	1.00			
Known TB contact history	0.44 (0.17-1.13)	0.089	1.03 (0.29-3.67)	0.965
Working space				
General ward	1.00		1.00	
ICU	11.79 (2.96-46.94)	<0.001	2.25 (1.15-23.86)	0.032
outpatient	4.78 (1.48-15.42)	0.009	1.44 (0.34-6.04)	0.619

拒絕治療的臨床因子分析

我們也分析了在檢測前拒絕治療病人的臨床特性，如表五所示，在多變數分析中，與拒絕治療顯著相關的臨床特性包括北部醫院工作者 (aHR 6.36, 95% CI 2.62-15.44)，醫師(aHR 4.16, 95% CI 1.38-12.52)，技術員/行政工作人員 (aHR 5.13, 95% CI 1.65-15.94)，胸腔科/感染科工作者 (aHR 4.62, 95% CI

2.12-10.03)，與合併慢性肝炎 (aHR 14.10, 95% CI 1.34-95.71)。

表五、與拒絕潛伏結核感染治療相關的臨床因子單變數與多變數分析

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	aHR (95% CI)	P value
Age	1.04 (1.01-1.07)	0.010	1.03 (0.99-1.07)	0.105
Male	1.75 (0.77-3.97)	0.181		
BMI >23	1.66 (0.94-2.96)	0.082	1.11 (0.55-2.24)	0.775
Hospital area				
Southern	1.00			
Northern	2.40 (1.27-4.54)	0.007	6.36 (2.62-15.44)	<0.001
Work category				
Nurse	1.00		1.00	
Physicians	2.36 (0.97-5.74)	0.058	4.16 (1.38-12.52)	0.011
Others ^a	2.42 (1.10-5.29)	0.027	5.13 (1.65-15.94)	0.005
Department				
Chest/ID	2.50 (1.39-4.51)	0.002	4.62 (2.12-10.03)	<0.001
Non-chest/ID	1.00		1.00	
Known TB contact history	0.59 (0.30-1.14)	0.118		
Working space				
General ward	1.00		1.00	
ICU	3.07 (1.16-8.14)	0.024	0.50 (0.15-1.77)	0.288
outpatient	2.11 (1.14-3.91)	0.017	1.07 (0.34-2.41)	0.866
Chronic liver disease	8.54 (0.94-77.86)	0.057	14.10 (1.34-95.71)	0.028

^aIncluding healthy professionals and administrative staff

潛伏結核感染治療現況

在潛伏結核感染檢測陽性的病人中，有 7 人同意接受治療，其中有 6 位已經啟動治療，有 3 位接受 3HP 處方，有 2 位接受 3HR 處方，有一位接受 9H 處方，在接受治療的受試者中，有三位因為副作用而停藥，主要導致停藥的副作用都是過敏反應，使用的處方有兩位是 3HP，一位是 3HR。

4、討論

本研究為多中心的前瞻性觀察性研究，探討台灣的醫療工作人員潛伏結核感染的盛行率與接受潛伏結核感染治療意願與相關副作用分析。在我們收案的醫療工作人員中，IGRA 檢測陽性診斷為潛伏結核感染的比例為 10.2% (22/215)。合併潛伏結核感染的醫療工作人員有年齡較高，工作於北部醫院、技術員/助理/行政人員身分、加護病房醫療人員的特性。在進行檢測前，有 67%的受試者表示若確定潛伏結核感染則同意接受治療，在進行檢測後，確定潛伏結核感染的個案中有 31.8%同意治療。在拒絕接受治療的個案中，拒絕治療的主要原因是擔心副作用與缺乏病識感。接受治療的 6 位受試者中，有 3 人因為副作用而停藥。

醫療工作人員因為工作的關係，有極高的比例可能會反覆接觸到活動性結核病的病患，因此醫療工作人員的活動性結核病與潛伏結核感染風險一直是大家重視的議題，醫療工作人員的潛伏結核篩檢也是 WHO 建議的準則[5]，但醫療工作人員的潛伏結核感染風險有相當程度的地域差異，在不同的結核病盛行率國家，與不同的醫療水準地區，會呈現不同的結果[12]。因此，建立本土的盛行率資料是非常重要的。

台灣過去有部分的研究探討醫療工作人員的潛伏結核感染情形，一篇分析 2004-2008 期間單中心醫療工作人員的 LTBI 盛行率研究，收入 193 位平均年齡 35 歲的醫療工作人員，使用 IGRA 檢測的潛伏結核感染陽性率為 14.5%，與潛伏結核感染相關的主要臨床因子是年齡，與醫療工作人員是否曾接觸活動性結核病人無關[13]。另外一篇單中心的研究，分析 2004-2012 的活動性結核病人資料，報告醫療工作人員發生活動性結核病的風險是一般族群的 1.9 倍[16]，使用健保資料庫的分析結果則顯示，醫療工作人員的活動性結核病風險是一般民眾的 1.62 倍，醫師的風險是 1.25 倍，護理人員的風險則是 2.55 倍，但由於是屬於資料庫的分析，因此有關工作的特性與細節或接觸的資料並不清楚[17]。新近一篇

文章，收入了單中心 2008-2011 的 274 位醫療工作人員，平均年齡 30 歲，報告的潛伏結核感染盛行率為 14%，年齡與年資是與潛伏結核感染相關的主要風險因子，與工作的性質則無關[18]。由以上的資料可知，目前有關台灣地區的醫療工作人員的潛伏結核感染相關的研究仍然相當有限，也缺乏多中心跨地區的研究。

我們第一年的計畫收入了 215 位受試者，平均年齡 36 歲，潛伏結核感染的盛行率為 10.2%，與過去的研究結果相比略低，這可能與收案的時間與前述報告已有 10 年左右的差距，活動性結核病的盛行率已有顯著下降的情形下，也可能影響潛伏結核感染的盛行率，此外，收案的受試者在工作性質及單位組成的差異，也可能導致不同的結果。由於本研究是多中心跨區域的研究，相比之前都是單中心的研究，我們的結果應該更可以反映出台灣地區醫療工作人員潛伏結核感染的現況。由於台灣目前仍缺乏全國完整的社區性潛伏結核感染的流行病學調查資料，但根據之前彰化地區進行的社區性潛伏結核感染檢測研究，30~40 歲的族群的潛伏結核感染盛行率約 10~16%，顯示我們所收案的醫療工作人員潛伏結核感染盛行率應該並沒有特別高於社區一般民眾的盛行率。

我們分析了與潛伏結核感染相關的臨床因子發現，除了過去已經被廣泛報告的年齡因素外，我們還發現非第一線的醫療工作人員，如技術員/助理/行政人員反而有比較高的風險，這個部分與過去的台灣或國外的研究研究報告不太相同，我們推測可能的原因是第一線的醫療工作人員因為對可能的結核病接觸風險有較高的認知，因此會有比較好的外科口罩或 N95 遵循率，相對非第一線的工作人員缺乏警覺，不會常規作好保護，因此反而增加了被感染的風險。另外一個與潛伏結核感染有顯著相關的因子是加護病房的工作人員，過去有關加護病房工作人員的潛伏結核感染的風險報告並不一致，但一篇在印度進行的研究曾報告加護病房工作人員是合併潛伏結核感染的風險因子[19]。由於加護病房的工作人員經常需要幫病人抽痰，而且除非是已經確認為特殊肺炎病人，否則不會常規使用封閉式

抽痰，此外，加護病房工作人員不會常規使用 N95 口罩，可能因此增加了潛伏結核的感染風險。不過本研究目前收案的加護病房醫療工作人員並不多，只有 20 人，且主要是胸腔重症加護病房人員，以照顧呼吸感染症病人為主，有可能會高估加護病房工作人員的風險，有待我們後續收入更多的加護病房工作人員個案來釐清。

本研究也發現南部與北部的醫院的潛伏結核感染有明顯的差異，南部醫院的潛伏結核感染比例顯著較低，我們有進一步分析南部與北部醫院的病人特性，發現年齡有顯著的差距，北部醫院的平均年齡約為 37 歲，南部醫院的平均年齡約為 33 歲，這可能是造成南北醫院潛伏結核感染盛行率不同的因素之一，此外，南部醫院的受試者有較高比例為行政人員/助理，較少比例為醫護人員，但是在校正年齡與不同工作別的因素之後，醫院的位置仍然是與潛伏結核感染有關的顯著因子，因為不同醫院所收案的族群特性確實有所不同，因此究竟南北醫院是否確實是影響潛伏結核感染的相關因子，可能還需要更多的個案數後來進行判斷。

本研究的另外一個重點分析醫療工作人員接受治療的意願，影響接受治療意願的因素，以及不願意接受治療的族群特性。我們的結果顯示在檢測之前，有意願接受治療的受試者有 67%，但是檢測結果確認陽性後，願意接受治療的受試者僅為 31%，顯示醫療工作人員對潛伏結核感染治療的接受度仍然偏低，而影響病人治療的主要兩個因素一個是對副作用的疑慮，另外一個主要原因是認為目前沒有症狀，不需治療。由於我們的研究顯示過去三年的結核病接觸史與病人是否合併潛伏結核感染沒有顯著相關，而且這些 IGRA 檢測陽性的個案的 TB2 與 TB1 反應的差距平均為 0.28 ± 1.83 IU/ml，22 為陽性個案中，TB2 與 TB1 相差 0.6 IU/ml 的個案數有 4 位，佔所有陽性個案的 18.2%，顯示本研究大多數合併潛伏結核感染個案的醫療工作者可能並非新近感染。

我們分析了拒絕接受治療的個案的臨床特性，發現北部醫院的醫護人員、非護理

人員、胸腔科/感染科工作人員與合併慢性肝炎病人有較低的接受治療意願。考量到病人拒絕治療主要的因素是擔心副作用，我們推測可能是因為胸腔科相關的工作人員有較高的機會照顧過因為使用預防性治療而出現副作用的病人，因此對接受治療後可能的副作用有較高的疑慮，同樣的本身有慢性肝炎的病人，也很可能是因為擔心藥物性肝炎的副作用而降低了接受治療的意願。

本研究目前有六位檢測陽性的受試者接受預防性治療，不過其中有三位因為副作用而停藥，這三位停藥的病人中有兩位使用 3HP 處方，一位使用 3HR 處方，導致停藥的副作用都是因為過敏反應。這三位都是 BMI <23 的女性護理人員，確實是使用 3HP/3HR 處方發生副作用的高風險因子，考量到大多數的醫療工作人員是女性，本研究收案的受試者也高達 87% 是女性，屬於使用 3HP 處方可能發生副作用的高危險族群，這可能也是未來積極推行醫療工作人員的潛伏結核感染預防性治療時必須考慮的因素。

5、結論與建議

本研究第一年計畫從全國四家醫院收案 215 位醫療工作人員，重要的研究發現如下

1. 整體的潛伏結核感染盛行率為 10.2%，應該與同年齡的社區潛伏結核感染盛行率接近，沒有特別增加的情形。
2. 醫療工作人員合併潛伏結核感染的臨床因子包括：年齡、北部醫院工作人員、行政人員/助理、加護病房工作人員。
3. 檢測前同意接受預防性治療的比例為 67%，確認檢測陽性後，同意接受預防性治療的比例為 31.8%
4. 拒絕接受預防性治療的主要原因是擔心副作用與因為無症狀缺乏病識感
5. 拒絕接受預防性治療族群的臨床特性包括北部醫院工作人員、非護理人員(醫師/行政人員/助理)、胸腔科/感染科工作人員、慢性肝炎患者
6. 本研究有 6 位受試者接受預防性治療，有三位因為副作用中斷治療

6、計畫重要研究成果及對國家政策應用之具體建議

本研究以多中心前瞻性方式收案 215 位醫療工作人員並進行潛伏結核感染檢測，整體的潛伏結核感染盛行率是 10.2%，與同年齡層的一般民眾相比沒有特別增加，在感染科與胸腔科工作的人員也沒有比較高的潛伏結核感染風險，但醫療工作人員中的行政人員/助理與加護病房工作人員是與潛伏結核感染相關的臨床因子，我們也發現醫療工作人員接受潛伏結核感染治療的意願偏低，拒絕治療的主要原因包括擔心副作用與缺乏病識感。

我們的研究結果顯示台灣地區第一線的醫療工作人員可能因為有較好的自我保護習慣，並沒有增加潛伏結核感染的風險，反而是第二線的助理或是行政人員，可能比較缺乏自我保護的意識，又處在醫院的環境中，因此反而有比較高的潛伏結核感染風險。此外加護病房工作人員，因為經常長時間接觸病人呼吸道的分泌物，即使都有戴外科口罩，仍然可能會增加潛伏結核感染的機會。醫療工作人員會因為對副作用的疑慮而造成對預防性治療有所抗拒，而醫療工作人員的特性也確實可能在接受 3HP 處方時有比較高的副作用發生機會，進而導致治療的中斷，殊為可惜。我們除了應該加強醫療工作人員對潛伏結核感染的認知外，也應利用現有的診斷工具，盡可能找出發病風險高的特定族群，進行選擇性的重點治療，並使用副作用相對少的處方，才能夠增加醫療工作人員接受治療的意願，並減少不必要的治療中斷。

7、參考文獻

1. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018;111:121-6. Epub 2018/07/22. doi: 10.1016/j.tube.2018.05.013. PubMed PMID: 30029896.
2. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
3. Centers of Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). CDC annual report 2018. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2018.
4. Centers of Disease Control DoH, R.O.C. (Taiwan). CDC annual report 2017. Taipei: Centers of Disease Control, Department of Health, R.O.C. (Taiwan); 2017.
5. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76. doi: 10.1183/13993003.01245-2015. PubMed PMID: 26405286; PubMed Central PMCID: PMC4664608.
6. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(RR-6):1-51. PubMed PMID: 10881762.
7. Sosa LE, Njie GJ, Lobato MN, Bamrah Morris S, Buchta W, Casey ML, et al. Tuberculosis Screening, Testing, and Treatment of U.S. Health Care Personnel: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(19):439-43. Epub 2019/05/18. doi: 10.15585/mmwr.mm6819a3. PubMed PMID: 31099768; PubMed Central PMCID: PMC6522077 potential conflicts of interest. Wendy Thanassi reports a grant from Qiagen Inc. outside the submitted work. Lorna Will reports personal fees from the National Tuberculosis Controllers Association during the conduct of the study. MaryAnn Gruden reports personal fees from the Allegheny Health Network, Association of Occupational Health Professionals in Healthcare, and National Institute for Occupational Safety and Health Board of Scientific Counselors outside the submitted work. No other potential conflicts of interest were disclosed.
8. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1164-70. doi: 10.1164/rccm.200711-1613OC.

PubMed PMID: 18276940.

9. Shu CC, Hsu CL, Lee CY, Wang JY, Wu VC, Yang FJ, et al. Comparison of the Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Non-Dialysis Patients with Severe Chronic Kidney Disease, Patients Receiving Dialysis, and the Dialysis-Unit Staff: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124104. Epub 2015/04/29. doi: 10.1371/journal.pone.0124104. PubMed PMID: 25919813; PubMed Central PMCID: PMC4412816.
10. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66. Epub 2011/12/14. doi: 10.1056/NEJMoa1104875. PubMed PMID: 22150035.
11. Lin SY, Chiu YW, Lu PL, Hwang SJ, Chen TC, Hsieh MH, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: High rates of adverse events. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(1):158-62. Epub 2018/06/17. doi: 10.1016/j.jmii.2018.05.003. PubMed PMID: 29907535.
12. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*. 2006;3(12):e494. Epub 2006/12/30. doi: 10.1371/journal.pmed.0030494. PubMed PMID: 17194191; PubMed Central PMCID: PMC1716189.
13. Hung WT, Lee SS, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(2):147-52. Epub 2013/09/28. doi: 10.1016/j.jmii.2013.07.008. PubMed PMID: 24071516.
14. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax*. 2012;67(1):62-70. Epub 2011/01/14. doi: 10.1136/thx.2010.143180. PubMed PMID: 21228420.
15. Apriani L, McAllister S, Sharples K, Alisjahbana B, Ruslami R, Hill PC, et al. Latent tuberculosis infection in healthcare workers in low- and middle-income countries: an updated systematic review. *Eur Respir J*. 2019;53(4). Epub 2019/02/23. doi: 10.1183/13993003.01789-2018. PubMed PMID: 30792341.
16. Pan SC, Chen YC, Wang JY, Sheng WH, Lin HH, Fang CT, et al. Tuberculosis in Healthcare Workers: A Matched Cohort Study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145047. Epub 2015/12/19. doi: 10.1371/journal.pone.0145047. PubMed PMID: 26679188; PubMed Central PMCID: PMC4683009.
17. Chu H, Shih CJ, Lee YJ, Kuo SC, Hsu YT, Ou SM, et al. Risk of tuberculosis among healthcare workers in an intermediate-burden country: a nationwide

population study. *J Infect.* 2014;69(6):525-32. Epub 2014/08/20. doi: 10.1016/j.jinf.2014.06.019. PubMed PMID: 25135230.

18. Hsieh MJ, Hu HC, Kao KC, Cho HY, Huang CC, Chen NH, et al. The Risk of Latent Tuberculosis Infection in Respiratory Therapists in a Country with Intermediate Incidence. *Respir Care.* 2019;64(3):313-20. Epub 2018/11/15. doi: 10.4187/respcare.06316. PubMed PMID: 30425168.

19. Janagond AB, Ganesan V, Vijay Kumar GS, Ramesh A, Anand P, Mariappan M. Screening of health-care workers for latent tuberculosis infection in a Tertiary Care Hospital. *Int J Mycobacteriol.* 2017;6(3):253-7. Epub 2017/08/05. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_82_17. PubMed PMID: 28776523.