

廿一新世紀感染控制的未來： 第七屆感控學會國際會議紀實

黃玉成

長庚紀念醫院 兒童感染科

廿一新世紀感染控制的未來

大會主題演講之一，由來自美國北卡的 William Rutala，講題為“廿一新世紀感染控制的未來：預期、警訊以及挑戰”。講者先簡單指出醫院感染對美國的衝擊，包括每年有一百七十萬件的院感，導致 98,987 病人死亡，佔全美死亡原因的第六位；常見的院感，主要是血管內導管相關的血流感染、肺炎、泌尿道感染及手術部位感染等，而最常見的致病菌，依序是 CoNS (Coagulase-Negative Staphylococci)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、腸球菌 (*Enterococcus*)、念珠菌 (*Candida*)、大腸桿菌 (*E. coli*) 及綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等，這 6 種致病菌佔了七成左右；這些院感發生的部位，致病菌與住院的

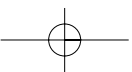
天數有某種程度的相關性。目前美國的醫療照護體系包含四種，分別是急性照護、長期照護、居家照護以及門診，彼此間的配合固然重要，但是院感的散播範圍也就更加擴大。

接著講者指出新世紀感控面臨的挑戰如下：

- (1) 醫療族群的改變：除了各種免疫低下病人的增加之外，隨著人口的老化，慢性病增加，各種導管的使用也大幅增加，院感的機會自然增加。
- (2) 抗藥性致病菌的出現：隨著各種抗微生物制劑的使用，各種抗藥性致病菌也就陸續出現，如：多重抗藥性結核菌 (multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB) 到廣泛抗藥性結核菌 (extensively drug-resistant tuberculosis; XDR-TB)，分泌超廣譜乙醯胺酵素 (extended spectrum β -

民國 99 年 11 月 16 日受理
民國 99 年 12 月 17 日接受刊載

通訊作者：黃玉成
通訊地址：桃園縣龜山鄉復興街5號
連絡電話：(03) 328-1200 轉 8202



lactamase; ESBL) 腸道菌到分泌 Carbapenemase (含 New Delhi metallo-beta-lactamase; NDM-1) 腸道菌等，在在增加院感控制及治療上的困難。

- (3) 醫療工作人員對感控措施的配合不足：眾所週知，連最簡單的手部衛生，其配合度都僅僅在 30~70% 之間，更遑論其他的措施，如：內視鏡的清消、靜脈導管的置放等。如何提高醫療工作人員對感控措施的配合度，將是新世紀的挑戰之一。
- (4) 感控資源的限制：在有限資源下，不同年代作的感控措施，其重點項目不太一樣，現今的重點項目，包括住院病人 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 的篩檢，各種院感預防的組合式照護守則 (healthcare-associated infection prevention bundles) 等。
- (5) 各種照護準則／標準及組合式照護守則 (care bundles) 的制定與實施：在各方需求之下，各種醫療照護準則也就應運而生。由於準則講求實證醫學，敘述冗長，且不見得能實地應用，於是各種簡明易行的組合式照護守則紛紛出籠，而且已有相當成效，值得推行。
- (6) 院感資料的通報與公佈：美國所有醫院自 2011 年起，將需要通報加護病房導管相關的血流感染到政府單位，且將上網公佈。2012 年將增加手術部位感染的通報，之後將陸續增加醫療工作人員流感疫苗接

種率，呼吸器相關的肺炎等。

- (7) 政府將逐步要求院感的醫療費用不予給付：這是對醫院當局及院感的一大考驗，美國政府將逐步要求對某些院感的醫療相關費用不予給付，包括導尿管相關的泌尿道感染、導管相關的血流感染及外科手術部位的感染、金黃色葡萄球菌的血流感染等。
- (8) 醫療保險及給付與醫療品質相連結：藉著醫療給付與醫療品質掛勾 (達到一定指標才給予給付)，逐步提升醫療照護的品質。
- (9) 州政府及聯邦政府就醫療照護議題立法：藉著立法 (法律)，來規範醫療照護，以達到提升醫療品質的目標，如：已有某些州立法醫療工作人員需接種流感疫苗，住院病人需篩檢是否有帶 MRSA 等。

總之，21 世紀的感控獲得更多的關注與期許，並期許藉以達到提升醫療照護品質的目標。

多重／廣泛抗藥性結核菌

另一個大會的主題演講是來自瑞士的學者 Matteo Zignol，主講「多重／廣泛抗藥性結核菌 (MDR/XDR-TB) 的流行病學及控制：一個全球性的綜論」。根據 WHO 的數據顯示，每年全球死亡的個案中，1/3 是由感染性疾病造成 (非洲地區超過 1/2)，而其中的 1/3 感染是結核菌、瘧疾及 HIV 感染所造成。每年全球新增多重抗藥性結核病例 (MDR-TB) 440,000 (其中中國

及印度估計各佔 100,000 個病例)，佔所有 TB 個案的 3.6%，其中 1/3 造成死亡。雖然新增案例以中國及印度最多，但是 MDR-TB 比例最高，卻是舊蘇聯聯邦國（尤其是波羅的海地區）。這些 MDR/XDR-TB 的出現在各國的原因各異，與 HIV 似乎有某種程度的相關性。

結核菌的抗藥性，除了自然演化、用藥篩選之外，使用單一抗結核藥物也是一個重要因素，而抗藥性的出現從早期的單一藥物抗藥性，1990 年代的多重抗藥性 (MDR，至少含 Isoniazid 及 Rifampin 兩種以上)，到 2006 年出現的廣泛抗藥性結核菌 (XDR，加上任一 fluoroquinolone 的抗藥及任一注射型抗結核菌藥物的抗藥)，目前全球至少有 60 個國家出現至少一例的 XDR-TB 病例；XDR 的比例佔所有 MDR 病例中的 5.4%。這些多重抗藥性結核菌的出現，除了增加控制上的困難之外，更大大增加了治療上的困難度及治療成功率。就 MDR-TB 的治療，至少需要使用 4 種有效的藥物 (多半是附表上第四、五類的藥物)，治療成功率在不同國家的報告均不同，約在 30~70%。而 XDR-TB 的治療原則，包括選用一種注射型藥物且延長治療期間，使用 moxifloxacin，考慮高劑量 INH，選用第四及五類的藥物，考慮外科切除病灶，治療潛在的 HIV 感染，以及嚴密的追蹤及治療不良的藥物反應；而 XDR-TB 治療的成功率更低，一般不

表一 抗結核菌藥物的分類及品項

分類	藥物
第一類	Isoniazid
第一線口服藥物	Rifampin
	Rifabutin
	Ethambutol
	Pyrazinamide
第二類	Kanamycin
注射性藥物	Streptomycin
	Amikacin
	Capreomycin
第三類	Moxifloxacin
Fluoroquinolones	Ofloxacin
	Levofloxacin
第四類	Ethionamide
口服抑菌性藥物	Cycloserine
	P-aminosalicylic
	Protionamide
	Terizodone
第五類	Clofazimine
療效不明的藥物	Thioacetazone
	Amoxicillin/Clavulanate
	Imipenem/Cilastin
	High-dose INH
	Linezolid
	Clarithromycin

到 50%。

諷刺的是，面對結核病這個古老的疾病，醫界既無法有效控制，在診斷及治療上的研究卻又是龜步化，用來診斷用的痰抹片檢查已使用超過 100 年，只能偵測出一半的病例，在 HIV 感染的病人則更差。用來治療的藥物也已使用將近 40 年，一次得使用 4 種且需至少半年的療程，既麻煩

又費時；另對抗藥性菌株，則成功率低，價格不菲且有毒性。至於用來預防的疫苗，已使用超過 85 年，雖是全球最廣泛使用的疫苗，但是對肺結核的保護效果不一，且對日漸增加的結核病沒有明顯的衝擊。因此，2009 年世界健康大會 (World Health Assembly) 中，一致通過高階政策的改變是絕對必要的。除了適當的基本控制之外，應移除財務障礙，確保訓練良好且足夠的人力資源，建立一個也能提供快速檢驗的檢驗室網路，確保有品質好的藥物的供應，規範所有抗結核藥物的使用，感控的介入，建立適當的監測體系，促進研發，以及適切地調動資源 (國內及國際間)，看來全球結核病的控制，還有一段很長的路要走。不過，結核病的控制與根除似乎與國家的經濟水平及國民所得有密切的相關性，這可以由英、美等國家隨著經濟的成長，人民所得的增加而結核病跟著獲得控制，得到某種程度的驗證。

組合式照護守則 (care bundles)

自從 2006 美國密西根大學發表組合式照護守則，成功預防、降低導管相關的血流感染之後，各種簡單可行的組合式照護守則紛紛出籠，並蔚為風潮，納入感控的重要措施。此大會安排一個專題討論，探討組合式照護守則。此專題由美國感控專家 Williams Jarvis 首先介紹 care bundles，及四種最常使用的組合式照護守則。

他指出，大部份的院感預防措施其技術性低且不昂貴，結合這些措施加入組合式照護守則對降低院感會有相當大的衝擊。由於組合式照護守則只是最低的預防措施，所有臨床工作者均應遵守，而身為感控人員的我們更應教育他們認識這些守則的要素，及如何確實執行這些守則。此外，督導這些照護守則是否被確實執行，也是相當重要的一環，務必讓院感降到最低的程度。

預防導管相關血流感染的完全照護守則，不外加強手部衛生，置放中心靜脈導管時全程使用防護措施，使用 chlorhexidine 清洗皮膚，儘可能避免選用股靜脈的部位置放，以及儘早移除不需要的導管。呼吸器相關肺炎的預防措施，包括標準隔離措施 (如：手部衛生)，盡量減少鎮靜劑及器械暴露的時間及強度，病人維持半坐臥的位置，適當地使用腸道餵食、抗生素及各種醫療器械，使用無菌水來沖洗，使用封閉式抽吸系統，及以濃度 chlorhexidine 來清洗口腔／牙齒。外科手術部位感染的預防守則，不外是正確使用預防性抗生素 (在正確時間給予及停用正確的抗生素)，不刮除毛髮，控制血糖 (手術前後)，維持正常體溫 (除非心臟手術)，術前篩檢是否有金黃色葡萄球菌 (或 MRSA) 的移生，若有則儘可能去除移生 (mupirocin／chlorhexidine 洗澡／vancomycin 預防性給藥)。至於預防 MRSA 院感的組合式照護守則，則包

括篩檢所有或高危險群的住院病人；預計手術植入器械病人的術前篩檢，若移生，則以鼻腔塗抹 mupirocin, 濃度 chlorhexidine 洗澡及使用 vancomycin 作預防性給藥；MRSA 陽性者給予接觸性隔離；加強手部衛生以及環境清潔。

接著演講的是一個來自愛丁堡的骨科醫師 (Colin Howie)，講題是「確保組合式照護守則的長期配合」。他開宗明義的道出，再好的組合式照護守則，若不能長期持續地執行也是罔然；要確保執行，則非督導不可，但傳統方式的督導往往功能不彰，所以他認為應有所改變。這些改變中，包括專家小組應先向醫療工作人員說明(教育)訂定或改變這些守則的原因及實證，接著開始擬定可行的整合性照護守則，教育相關人員瞭解這些守則(改變)，接著應分析這些改變後的病人癒後，並及時迴饋給相關工作人員，加強工作人員的配合度。他認為，病患癒後資料的迴饋最能增加良好的臨床工作，不管是正向或負向迴饋皆然。

最後一位講者是來自英國威爾斯的 Eleri Davis，她講述威爾斯地區的醫院，在 2006 年組織一個“組合式照護守則組織”，在擬定出預防導管相關血流感染及呼吸器相關肺炎兩項完全照護守則之後，於 2008 年四月全面實施。實施以來，導管相關血液感染，在第一年已下降至 0.9/1000 人日數，第二年更下降至 0.7/1000 人日

數，而呼吸器相關肺炎則下降至 2.4/1000 呼吸器日數，在在顯示效果卓著，計劃仍繼續進行中。

群突發的調查報告

群突發的調查一直是感控訓練的重要課程之一，也是感控工作中最具有挑戰性的工作項目。當能成功找出群突發的原因並加以控制而避免後續的院感，是感控工作中最有成就感的事項。在這次大會中特別安排了群突發的報告時段，並取代與專家對談的時段，分兩天進行，總共八篇報告。每個群突發的調查步驟，固然會有所差異，但不外乎是病例的確認(含定義)，列出病例發生的時間點及地點，相關流程的比對，致病原分子分型比對，據此加以分析，即可初步作出可能的原因並擬定初步的介入措施；接著視需要作環境、器械及/或人員的採檢，再進一步比對並驗證可能的原因，進一步控制群突發，最後則訂出改善措施及新的標準工作流程。在八篇的報告中，一個感受性金黃色葡萄球菌及一個 A 群鏈球菌 (Group A Streptococcus; GAS) 感染的群突發分別可以追溯至一個工作人員皮膚上的(長期)帶菌，並加以控制；一個 *Acinetobacter baumannii* (鮑氏不動桿菌) 及一個萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci; VRE) 的群突發，則分別源自環境的污染，在關掉病房並作適當消毒之後，才得以控制下來；另一個手術後跨眼科及

骨科的群突發 (由 *Bacillus* 及 *coagulase negative staphylococcus* 引起), 竟源自器械消毒人員的疏忽及不當處置而污染所造成, 在適當處置後, 群突發很快控制下來; 另有一個 GAS 及一個 *Staphylococcus capitis* 的群突發則沒有鑑定出可能的感染源; 最後一個報告, 則是報告了三例因使用內管塗有 chlorhexidine 的中心靜脈導管而發生過敏性休克反應的處理過程並作文獻回顧, 算是很特別的經驗。這些群突發的調查報告, 對臨床工作人員而言, 大致上都有相當的助益。

金黃色葡萄球菌的分子生物分型

Methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌 (MRSA) 近年來一直是感控相關會議中一個熱門的議題, 這次大會亦然。除了全球的監測及入院時篩檢與否的爭議之外, 此次大會安排了一個專題討論會探討 MRSA 的分子生物分型 (molecular typing)。

來自英國的 Peter Hawkey 先介紹各種常用的分子生物分型方法、特性、及其優缺點。為了鑑定菌株的相關性, 許多分子生物分型方法被發展出來, 而為了不同的目的會選用不同的方法, 如: 群突發的調查與控制, 應選用鑑別力高的方法; 國家的監測, 則應選擇簡易且不太昂貴的方法; 命名或演化方面的分析, 應選用較具保留性且易交流溝通的方法。

噬菌體分型 (phage typing) 是最早 (1955) 使用的基因分型方法, 至 2006

年之後逐漸銷聲匿跡。目前最常用的三種方法分別是, (1) 脈衝式電泳分析法 (pulsed-field gel electrophoresis analysis; PFGE), 目前是分型方法的標準 (gold standard), 鑑別力強且準確, 但是費時, 較貴且實驗室之間的比較、交流是一大考驗; (2) 多位點基因定序分型 (multifocus sequence typing; MLST), 容易操作, 定序結果再上網比對及分型, 容易交流、比較, 但是較貴且鑑別力不夠, 不適合用來群突發的調查; (3) 單位點基因定序分型, 最常用的是 Spa typing, 與 MLST 一樣, 上網比對, 易於交換、溝通, 且鑑別力幾乎與 PFGE 相當。不過, 這三種方法, 都耗時且不便宜。

以 PCR (polymerase chain reaction) 為基礎的新的分生方法陸續被拿來應用到 MRSA 的分型。其中針對基因體中重覆序列 (repeated units) 的分型方法, 稱為多位點重覆序列數目分析法 (multifocus variable-number tandem-repeat analysis; MLVA), 已經被廣泛應用在其他的細菌。Hardy 等人根據基因體已經完全定序的七株 MRSA 的基因序列, 發現有七個位點上的重覆序列相似度相當高; 其中六個位點分散在 intergenic 區域, 另一個則是在 protein A (即 Spa typing 的標的) 基因上。根據這七個位點以 PCR 增幅, 檢測各個位點重覆基因序列的數目, 獲得七個代碼, 再上網比對定出分型, 稱為“葡萄球菌間隙重覆單位分型法” (staphylococcal interspersed repeat unit;

SIRU)。以 SIRU 來作臨床菌株的分析，証實鑑別力高，且迅速（幾個小時即可完成）、便宜，是一個很有潛力，值得推廣的分型方法。

來自丹麥的 Robert Skov 並以北歐 MRSA 的監測系統為例，2007-09 年間，丹麥全國有 852 臨床菌株，分屬 128 spa 分型；挪威有 632 株，分屬 130 spa 分型；瑞典則有 1307 株，屬 211 spa 分型。不過各國分別有幾個主要的 Spa 分型；如丹麥的前五個分型即涵蓋 50% 以上的菌株。

隨著基因定序技術的進步，同時定序幾十株細菌全基因體的技術（稱第二代定序技術）已經發展出來。來自英國 Wellcome Trust Sanger Institute 的 Stephen Bentley，藉著全基因體已經定序的序列為藍圖，以單核鹼酸多變性 (single nucleotide polymorphisms; SNPs) 及基因置入 (insertions) 或移除 (deletions) 的技術一次定序 63 株 ST239 的 MRSA。這 63 株 MRSA 分屬二群，一群 43 株來自全球 1982 迄 2003 年的菌株，另一群 20 株則是泰國某家醫院 7 個月期間收集的菌株。MRSA 的全基因體，分為核心 (core) 及非核心基因體兩部份，後者主要是指移動性的基因成分 (mobile genetic elements)，包括噬菌體 (phage)、轉跳子 (transposons)、SCCmec 及基因島 (genomic islands) 等，都是已知的金黃色葡萄球菌基因體差異上的主要來源。結果顯示這 63 株 MRSA，另外在核心基因體的 4310 SNPs 中，只有

38 處 (0.88%) 是完全一致 (homoplasia) (而這些一致性的位點竟多半位於抗藥性的基因上)，代表著基因定序的鑑別力相當夠。此外，基因同源性 (phylogeny) 的分析顯示，這些菌株的同源性與地理位置有相當的一致性，同一區域 (如：歐洲、亞洲、南美洲等) 的菌株往往彼此相近，自成一個分群 (clade)，但是也有少數例外的情形，而這些例外的情形，正顯示著某些菌株跨洲 (區) 的遷徙，造成在另一區域的散佈。從這些 ST239 MRSA 菌株的同源性分析，甚至可以看出 MRSA 在各洲遷徙的路徑圖。

這些基因定序技術的進步，代表著第三代的定序儀已呼之欲出，屆時一個人的全基因體基因定序可能只要幾天到幾週的時間就可完成，花費只要 1000 美金。而一株細菌的定序，可能只要幾個小時就可完成，花費只要一塊美金，顯然的，一個全新的臨床微生物學時代，很快就要來臨了！！

感控教育的推廣

這次大會的工作坊之一是探討感控的教育，從醫學生的教育談到網路學習，相當生動有趣。講者指出不只醫療工作人員需要接受感控教育，醫學生、甚至全民，都應接受感控的教育，才能有感控的觀念知識，進而可避免不必要的醫院相關感染。感控教育的效果及評估，可分三方面，知識的提升，態度的改變，及化為行動。一些研究報告顯示，醫學生及年輕醫

師在感控方面的教學普遍不足，應予適當的加強；對疾病的“恐懼”有時可提高感控措施的配合度，如：SARS 的衝擊；經由角色扮演的學習，能夠改善感控的態度與行動；“人師” (mentor) 的以身作則，會有相當大的示範效果；實際案例的學習效果佳，這些方式都可作為感控教育的參考，以達到提高感控效果的目的。

網路學習是近年來很風行的議題，來自英國的 Emma Burnett 提出 (強調) 網路學習有許多的優點，包括可提供大量的學員參加，不限時間、地點，可選擇適合的學習時間及速度，互動式教材，適合多樣性學習方式，即時迴饋 (real-time feedback)，分享臨床經驗、問題、挑戰，參與進行中的研究，允許有較充裕的時間來回答問題 (較深入的學習)，學員有較平等的參與度，以及永久性的紀錄等。她並以她開的感控課程為例，說明一個為期三個月的課程，除了制式的課程之外，還有電子期刊、論文的研讀，實際案例的學習，網路角色的扮演，網路分組工作，網誌、部落格、真實群突發、問題導向等。學員針對議題可在網頁 (部落格) 投票、發言、及貼文，互動式討論，相當生動，也超乎我們一般的網路學習方式，似乎是相當有潛力的一種教學方式。

環境清潔

與手部衛生同樣重要但往往被忽略的是“環境清潔”，這次有一主題

討論“新的去污技術” (new decontamination technologies)，從空氣的清潔技術談到新的滅菌方法 (sterilization) 及布料物的清潔 (laundry) 的新技術。其中來自英國的講者 Chris Griffith 談到“多清潔才是清潔” (How clean is clean) 這個議題，發人深省。他首先指出環境清潔與醫院相關感染的關聯性，其實是個見仁見智的議題，醫院要“多清潔”也是每個醫院自己的決策，通常要愈清潔則花費越高。他認為在沒有群突發的情況下，通常不需要作環境的“微生物檢測”，但是食物則需定期採檢。至於環境清潔的評估，可分為非微生物檢測及微生物檢測 (優缺點見表二)，前者包括肉眼檢視 (但眼見往往“不為憑”) 及 ATP 測試 (adenosine triphosphate)；後者的檢測標準尚無定論，一般以手部接觸部位細菌菌落數 $< 5 \text{ cfu/cm}^2$ ，或指標細菌 (如：MRSA) 菌落數 $< 1 \text{ cfu/cm}^2$ 。是否將這些檢測方法列入清潔的處理程序，應視醫院的政策及感控的計劃，由於手部衛生的遵從度非 100%，環境的清潔在感控上自有一定的重要

表二 環境清潔檢測方法的比較

	目視法	微生物法	ATP法
快速性	√	X	√
客觀性	X	√	√
敏感性	X	√	√
簡易性	√	X	√
檢測對象：			
殘餘物	√ (?)	X	√
微生物	X	√	√

性。

論文發表

來自英國的醫學生 Przybylo 等到醫院見、實習後，發現醫療工作人員對“手部衛生”似乎不夠重視，洗手的遵從度不高，於是組了一個“七人小組少年軍”，展開“手部衛生”的稽核行動。他們七人利用時間到各病房觀察工作人員手部衛生的遵從性，他們根據洗手之時機（接觸病人前、後，接觸病人環境後及分泌物後，以及進行侵襲性治療前），每次在同一病房觀察至少 20 分鐘，累計觀察了 3080 分鐘，2483 個洗手時機。結果洗手的遵從率只有 37%。他們相當失望，但是他們並不氣餒，他們接著展開“溝通”行動—到各病房報告他們的觀察結果，他們的熱誠感動了他們的師長、同仁，於是推行“手部衛生”運動，並提高了洗手的遵從性。這個例子對疾管局即將推動的“手部衛生”運動及認證，具有相當大的鼓勵作用。

個人在這個大會中有一篇口頭報告，係報告「成功控制一個 methicillin 抗藥性金黃色葡萄球菌流行的新生兒加護病房：七年的努力」。本院新生兒加護病房 (NICU) 自 1997 年 (甚至更早) 起已是 MRSA 流行的病房，2000

年起，我們陸續採用各種感控措施，包括加強手部衛生，修訂經皮置放中心靜脈導管的標準操作流程，引進乾性洗手液，住院新生兒主動篩檢 MRSA 及主動篩檢加去移生治療等。經過七年的努力，NICU 的 MRSA 感染率減少 92%，MRSA 血流感染也從 1999 年的一年 40 例，降至 2006 年僅一例，成功控制 MRSA 的流行。另分子流行病學的資料亦顯示，原先的流行菌株已幾乎被清除掉，在在顯示成功的控制。

參考文獻

1. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355: 2725-32.
2. Conceicao T, Aires de Sousa M, de Lencastre H: Staphylococcal interspersed repeat unit typing of *Staphylococcus aureus*: evaluation of a new multilocus variable-number tandem-repeat analysis typing method. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1300-8.
3. Holmes A, Edward GF, Girvan EK, et al: Comparison of two multilocus variable-number tandem-repeat methods and pulsed-field gel electrophoresis for differentiating highly clonal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3600-7.
4. Harris SR, Feil EJ, Holden MTG, et al: Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science* 2010; 327: 469-74.