

金屬銅 (Metallic copper) 在感染管制的應用

簡 介

「銅」作為醫療上的用途可追溯到公元前 2600 年，在埃及被用為胸部傷口以及飲用水的殺菌之用。直到抗生素於公元 1932 年被發現之後，銅在醫療上作為殺菌的用途才逐漸的減少[1]。但是，現今由於抗藥性細菌在醫療機構環境中廣泛地存在，只要感染管制措施稍有不足，就可能引起機構內抗藥菌的群突發；而具有新抗菌機轉抗生素的開發進度不如預期，導致醫療人員對於抗藥菌的治療經年力有未逮；因而使得銅的抗菌用途又再度被拿來研究，冀望「銅」除了在退伍軍人症的預防之外，能具有更加廣泛的抗菌效果。

銅的抗菌原理： 產生高反應性自由基

由於 $\text{Cu}^+ + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$ 的反應產生之羥基 (氫氧自由基, hydroxyl radical, $\cdot\text{OH}$) 能夠破壞細胞中的蛋白質及脂類；同時，銅離子能自 $2\text{Cu}^+ + 2\text{RSH} \rightarrow 2\text{Cu}^{2+} + \text{RSSR} + 2\text{H}^+$

的反應中消耗硫氫基團 (sulfhydryl group, SH^-)，而減少胱氨酸 (cysteine) 或穀胱甘肽 (glutathione) 的含量；又能在繼發的反應過程 $2\text{Cu}^+ + 2\text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{Cu}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2$ 產生過氧化氫 (俗稱雙氧水, H_2O_2)，而再度產生氫氧自由基，繼續破壞細胞成分。此外，銅離子可和鋅、或其他金屬離子競爭酵素蛋白質結合部位而影響酵素作用。

細菌對銅離子毒性的抵抗機轉

細菌對於銅離子的毒性並非毫無招架之力；細菌對銅離子毒性的抵抗機轉包括了將銅離子排出菌體、改變細胞膜成分以減少銅離子進入細菌的量、產生銅離子清除蛋白、主動運輸排出銅離子等。但銅離子對於細菌而言並非僅有毒性，銅離子可能在光合作用或是其他細菌的生理反應占有一席之地。

接觸殺滅 (contact killing)

金屬銅通常可以在數小時內使微生物去活化，但實際上和微生物的接

種方式、培養溫度、以及合金中的銅含量有關。一般來說，當合金中的銅含量越高、環境中的相對濕度越高、或是環境溫度越高時殺菌力越強。若使用較不易受到腐蝕的銅化合物或是較厚的氧化銅 (Copper (II) oxide, CuO) 就會減弱銅表面的抗菌力。在一般實驗室是以濕式接種法 (wet inoculation) 的方式進行銅表面接觸殺滅的試驗；但在實際的醫療環境中，銅的表面是乾燥的，因此目前是改用乾式接種法 (dry inoculation)，只用到少量的液體，這薄薄的液體層可在數秒內完全蒸發，以允許細菌和銅表面直接接觸。大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 會在接觸到銅表面數分鐘內失去活性，這間接指出乾燥的銅表面也具有殺菌的作用。

接觸殺滅的機轉是銅離子以破壞細胞膜、產生含氧自由基、破壞細胞 DNA 的方式造成細胞的死亡。

在濕接種法的情況，細菌的某些銅恆定系統組成分子，如在 *Pseudomonas aeruginosa* 的某些菌株，若是缺乏和銅有關的反應蛋白 *cinR* 基因或是對銅能產生抗性的 *cinA* 基因產物時，就會快速在銅的表面死亡；在相似的情況下，*Enterococcus hirae* 若出現缺乏銅排出幫浦 *copB* 的基因產物時，則會在接種到銅表面 75 分鐘後死亡；而野生種在 90 分鐘後才僅出現活性被抑制的情形；就 *E. coli* 而言，若出現缺乏 *cueO* (在圍原生質腔中的銅氧化酵素)，*cus* (圍原生質腔中

的銅排出幫浦) 以及 *copA* (在細胞質內的銅排出幫浦) 產物時，就會比野生株更快在銅表面死亡。細菌對銅的抵抗力可以增加在銅表面存活時間，但最終仍會死亡。此外，儘管在不含氧的環境下對於 *E. coli* 的接觸殺滅仍能出現，但需時較長。還有，銅離子可以迅速分解 DNA 並且破壞細胞膜造成細菌死亡。

運用到醫療照護機構

在醫院環境中較常被接觸到的物體，如門把、床欄、叫人鈴、馬桶蓋等常會受到細菌的污染。常規的環境清潔配合手部衛生能夠減少，但不能完全避免細菌傳播的機會。而近年來多重抗藥菌在全世界都有報導，如何在醫療照護單位避免多重抗藥菌的院內傳播是感染管制主要的課題之一。目前在醫療照護環境中主要使用的金屬是不鏽鋼製品，不鏽鋼具有易清潔及抗腐蝕的優點，但卻對抗菌方面毫無幫助。銅可藉由減少表面菌落量而達到降低細菌傳播的目的。在英國醫院的研究顯示使用含有 60% 到 70% 銅金屬的製品，在十週後，抗藥性金黃色葡萄球菌，抗藥性腸球菌以及大腸桿菌均無法在含銅金屬製品的表面上被培養出來。就算是在已使用六個月後的銅製品表面仍然有較低的菌落數目。但是，目前的研究多將重心放在嗜氧菌，是否在厭氧菌也能看到類似的效果尚待更進一步的研究。

【譯者評】在西元 1994 年 Liu 等人證明銅銀離子 (copper-silver ionization) 可以有效降低醫療機構內供水管路中退伍軍人菌培養的陽性率，因而被運用來降低退伍軍人菌經由供水管路而引發的院內感染[2]，使得銅在感管方面的應用又獲得了重視。此外，由於某些革蘭氏陽性細菌，如桿菌屬 (Bacilli) 及芽孢菌屬 (Clostridia) 的革蘭氏陽性菌，能夠產生抗熱、抗輻射線、抗乾燥、抗化學藥劑的內孢子 (endospore) 那麼銅金屬是否能夠有效除去內孢子的影響呢？在 Wheeldon 以及 Weaver 等人的實驗中發現 99.8% 的 *Clostridium difficile* 內孢子在固體金屬銅表面存活時間不超過三小時；而且在 24 到 48 小時內，內孢子的活性可被完全被抑制[3,4]。但是在真實的醫療環境常常是帶有髒污、受到其他化學器的暴露等，這樣是否會造成銅殺菌力的減弱呢？Airey 等人發現若使用 1% 的 albumin 作為細菌濕接種法的溶液，乾燥後再以 70% 的酒精或 1% 的漂白水清潔後，仍殘留有細菌存在而減弱了銅表面的殺菌力[5]。但也有其他研究者不同意髒污會影響銅的表面殺菌力[3]。但總歸來說，乾淨的、沒有氧化的銅表面、沒有任何表面塗布物的銅是最具有殺菌力的。那麼，除了銅之外，是否也有其他的金屬能夠減少在金屬表面的菌落呢？Mikolay 等人發現在鋁表面的菌落數目比不鏽鋼較少，但是在銅表面的菌落數目比鋁表面更少

[6]。儘管銅能夠有效的減少表面的菌落數目；但是，銅也是大家所熟知貴重金屬的一種；在 2012 年 4 月時，它的價格為每公噸 8,400 美元左右；而鋁的價格每公噸 2,080 美元左右；不鏽鋼的價格每公噸 2,000 美元左右[7]。我們可以發現金屬銅的價格是金屬鋁或是不鏽鋼的四倍左右；因此，銅的使用是否能合乎醫院經營成本的效益，仍需再作考量。在此同時，並沒有最適當含銅量百分比的報告，究竟是應採用純銅或是採用含 60% 以上的銅金屬混合物即可達到抑菌的效果？或是可以在成本的考量下可以採用更低百分比的含銅混合物即可？此外，儘管仍有少量的細菌能夠在銅金屬表面存活，但是在接觸殺滅的情況下，細菌質體 DNA 也和染色體 DNA 一樣被完全分解，而且細菌被消滅的速度很快，很難藉由質體的傳遞使其其他細菌出現對銅的抗性。最後，定期的環境清潔仍屬必要，但所使用的清潔劑是否需要針對具有環境抵抗力的內孢子再作強化，也是需要進一步再做探討的【奇美醫院永康總院 張純誠/湯宏仁 摘評】。

參考文獻

1. Grass G, Rensing C, Solioz M: Metallic copper as an antimicrobial surface. Appl Environ Microbiol 2011; 77: 1541-7.
2. Liu Z, Stout JE, Tedesco L, et al: Controlled evaluation of copper-silver ionization in eradicating *Legionella pneumophila* from a hospital water distribution system. J Infect Dis

- 1994; 169: 919-22.
3. Wheeldon LJ: Antimicrobial efficacy of copper surfaces against spores and vegetative cells of *Clostridium difficile*: the germination theory. J Antimicrob Chemother 2008;62:522-5.
 4. Weaver L, Michels HT, Keevil CW: Survival of *Clostridium difficile* on copper and steel: futuristic options for hospital hygiene. J Hosp Infect 2008;68:145-51.
 5. Airey P, Verran J: Potential use of copper as a hygieneic surface; problems associated with cumulative soiling and cleaning. J Hosp Infect 2007;67:272-8.
 6. Mikolay A: Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial. Appl Microbiol Biotechnol 2010;87:1875-9.
 7. Copper Prices Real Time Charts (for investing in commodities companies, commodities futures). Available <http://copper-chart.seesaa.net/>