

國立陽明交通大學
生物科技學系
生醫科學與工程博士學程
博士論文

Ph.D. Degree Program of Biomedical Science and Engineering

Department of Biological Science and Technology

National Yang Ming Chiao Tung University

Doctoral Dissertation

二階段關節置換術的挑戰與策略：從意外陽性培養、腎功
能不全到重複交換手術的影響

Challenges and Strategies in Two-Stage Arthroplasty: Impact of

Unexpected Positive Cultures, Renal Insufficiency, and Repeat

Exchange Procedures

研究生：林郁智 (Lin, Yu-Chih)

指導教授：林聖軒 (Lin, Sheng-Hsuan)

中華民國一一四年八月

Aug 2025

二階段關節置換術的挑戰與策略：從意外陽性培養、腎功能不全到重複交換手術的影響

學生：林郁智

指導教授：林聖軒 博士

國立陽明交通大學 生物科技學系 博士班

摘要

背景 (Background)：二階段關節置換術 (Two-Stage Arthroplasty, TSA) 是治療慢性人工關節周圍感染 (Periprosthetic Joint Infection, PJI) 的標準方法。然而，臨床實踐中仍存在許多挑戰，包括意外陽性培養 (Unexpected Positive Intraoperative Culture, UPIC)、腎功能不全 (Renal Insufficiency, RI) 患者的抗生素骨水泥 (Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC) 使用安全性，以及重複二階段置換術 (Repeat Two-Stage Arthroplasty) 在感染復發患者中的成效與風險。本研究整合三篇相關研究，以探討這些因素對 TSA 的影響，並提出優化臨床決策的策略。

方法 (Methods)：本研究回顧並分析三項關於 TSA 的研究數據：(1) 評估 UPIC 對再置換手術成功率的影响；(2) 探討 RI 患者使用萬古黴素 (Vancomycin) 骨水泥間隔物的安全性；(3) 分析重複二階段置換術的成效與風險因子。數據來源包括術後感染控制率、抗生素血藥濃度與腎功能指標、以及重複置換術後感染復發與生存分析。

結果 (Results)：

1. **UPIC 與 PJI 復發：**UPIC 患者的再感染風險較高，尤其是多次 UPIC 患者 ($P < 0.01$)，可能影響再置換成功率，並增加抗生素治療需求。
2. **RI 患者的 ALBC 使用：**RI 患者的血清萬古黴素濃度與腎功能呈負相關 ($r = -3.612, P < 0.001$)，但仍低於腎毒性閾值，顯示使用萬古黴素 ALBC 在

適當監測下是安全的。

3. **重複 TSA 的風險：**對於初次二階段置換術失敗的患者，重複二階段手術的五年感染控制率僅為 72%，若需多次間隔物交換（Spacer Exchange），存活率進一步下降至 43%，顯示重複 TSA 的成功率低於初次 TSA（ $P < 0.01$ ）。

結論（Conclusion）：本研究顯示，TSA 在 UPIC 患者、RI 患者，以及需要重複置換術的患者中存在顯著挑戰。UPIC 患者可能需要更嚴格的抗生素管理與術前篩查，RI 患者可安全使用 ALBC 但需密切監測腎功能，而重複 TSA 的成功率較低，應謹慎評估高風險患者是否適合該手術。本研究結果可作為優化 TSA 治療決策的依據，改善 PJI 患者的臨床預後。

關鍵詞（Keywords）：二階段關節置換術（Two-Stage Arthroplasty）、人工關節周圍感染（Periprosthetic Joint Infection）、意外陽性培養（Unexpected Positive Intraoperative Culture）、腎功能不全（Renal Insufficiency）、抗生素骨水泥（Antibiotic-Loaded Bone Cement）、重複二階段置換術（Repeat Two-Stage Arthroplasty）、感染復發（Reinfection）

Challenges and Strategies in Two-Stage Arthroplasty: Impact of Unexpected Positive Cultures, Renal Insufficiency, and Repeat Exchange Procedures

Student: Lin, Yu-Chih

Advisor: Dr. Lin, Sheng-Hsuan

Department of Biological Science and
Technology National Yang Ming Chiao
Tung University

Abstract

Background: Two-stage arthroplasty (TSA) is the standard treatment for chronic periprosthetic joint infection (PJI). However, several challenges remain in clinical practice, including the impact of unexpected positive intraoperative cultures (UPIC), the safety of antibiotic-loaded bone cement (ALBC) in patients with renal insufficiency (RI), and the outcomes and risks of repeat two-stage arthroplasty in cases of recurrent infection. This study integrates findings from three related studies to evaluate these factors and propose optimized clinical strategies for TSA.

Methods: This study retrospectively analyzed data from three studies on TSA: (1) the effect of UPIC on reimplantation success rates, (2) the safety of vancomycin-loaded ALBC in RI patients, and (3) the outcomes and risk factors associated with repeat TSA. Data sources included postoperative infection control rates, systemic antibiotic absorption and renal function indices, and reinfection rates and survival analysis following repeat TSA.

Results:

1. **UPIC and PJI recurrence:** Patients with UPIC had a higher risk of reinfection,

particularly those with multiple UPIC events ($P < 0.01$), which negatively impacted reimplantation success rates and increased antibiotic treatment requirements.

2. **ALBC safety in RI patients:** Serum vancomycin levels were inversely correlated with renal function ($r = -3.612$, $P < 0.001$), yet remained below nephrotoxic thresholds, indicating that vancomycin-loaded ALBC is safe for use in RI patients under proper monitoring.
3. **Risks of repeat TSA:** Among patients undergoing repeat TSA due to initial TSA failure, the five-year infection-free survival rate was only 72%, and for those requiring multiple spacer exchanges, survival dropped further to 43%, significantly lower than the initial TSA success rate ($P < 0.01$).

Conclusion: This study highlights the significant challenges associated with TSA in patients with UPIC, RI, and those requiring repeat procedures. UPIC patients may benefit from stricter preoperative screening and optimized antibiotic management, RI patients can safely receive ALBC with careful renal monitoring, and repeat TSA should be cautiously considered due to lower success rates, especially in high-risk patients. These findings provide a basis for optimizing TSA treatment decisions to improve clinical outcomes in PJI patients.

Keywords: Two-stage arthroplasty, periprosthetic joint infection, unexpected positive intraoperative culture, renal insufficiency, antibiotic-loaded bone cement, repeat two-stage arthroplasty, reinfection.

目錄

摘要	i
Abstract.....	iii
目錄	v
圖目錄	viii
表目錄	ix
第一章 背景介紹	1
1.1 人工關節周圍感染	1
1.2 二階段翻修 (two-stage arthroplasty)：治療慢性 PJI 的標準策略.....	1
1.3 研究問題與動機及其重要性.....	2
1.3.1 人工關節置換盛行率逐年增加.....	2
1.3.2 慢性感染情境下，二階段翻修手術成功率不一	3
1.3.3 植入階段的陽性培養之臨床意義	4
1.3.4 腎功能不全患者使用高劑量抗生素骨水泥間隔物的安全性	5
1.3.5 重複兩階段翻修手術的效果與風險評估	6
1.4 長庚研究資料庫	9
1.5 論文架構及已發表論文之期刊	9
第二章 二階段膝關節翻修術再植入時非預期術中陽性培養之預後意義：至少 五年回溯性分析	11
2.1 背景.....	11
2.2 研究方法及材料	12
2.2.1 研究族群	12
2.2.2 統計分析	14
2.3 結果.....	19
2.4 討論.....	23
2.5 研究限制.....	25

第三章 以含萬古黴素骨水泥間隔物治療合併腎功能不全之革蘭氏陽性菌人工關節周圍感染患者於二階段切除翻修術中的安全性	27
3.1 背景.....	27
3.2 研究方法及材料	28
3.2.1 資料來源.....	28
3.2.2 研究族群.....	28
3.2.3 暴露因子.....	29
3.2.4 手術期管理及微生物檢驗評估	30
3.2.5 研究結果之評估指標	30
3.2.6 統計方法	31
3.3 結果.....	32
3.4 討論.....	39
3.5 研究限制.....	42
第四章 重新思考重複二階段膝關節交換性翻修術：臨床結果、風險及治療決策之探討	43
4.1 背景.....	43
4.2 研究方法及材料	43
4.2.1 研究族群	43
4.2.2 治療原則	46
4.2.3 統計分析	48
4.3 結果.....	48
4.4 討論.....	39
4.5 研究限制.....	41
第五章 結論與未來展望.....	63
第六章 參考資料.....	65

圖目錄

圖一、研究設計與患者選擇流程圖	14
圖二、非預期術中陽性與陰性之存活分析	20
圖三、單一非預期與兩個以上非預期術中陽性與陰性之存活分析	21
圖四、參與者選擇流程圖	29
圖五、血液與關節液中萬古黴素濃度與估計腎絲球過濾率的相關性	35
圖六、血液中萬古黴素濃度與估計腎絲球過濾率的相關性	22
圖七、腎功能不全組 (RI) 與對照組之無再感染存活曲線比較	39
圖八、病患選取與治療流程之流程圖	45
圖九、接受重複二階段交換性翻修術 (repeat TSA) 之病患的治療與追蹤流程	46
圖十、二階段交換性翻修術 (TSA) 之 Kaplan-Meier 存活分析	45

表目錄

表一、病患基本資料與臨床特徵：分類變項以次數及百分比表示，連續變項則呈現為平均值（範圍）	15
表二、再植入術中發生非預期陽性培養（UPIC）之檢體收集、微生物鑑定與治療策略	18
表三・一、二階段切除翻修術後再感染之單變量 Cox 迴歸分析	22
表三・二、二階段切除翻修術後再感染之多變量 Cox 迴歸分析	22
表四、腎功能不全組與對照組之病患基本資料與臨床特徵比較	32
表五、血清與關節液之萬古黴素濃度	33
表六・一、依據估計腎絲球過濾率（eGFR, MDRD 公式）分層之血清與關節液萬古黴素濃度	34
表六・二、依據估計腎絲球過濾率（eGFR, MDRD 公式）分層之血清與關節液萬古黴素濃度	34
表七、術前、術中及術後變項與血清抗生素濃度之相關係數分析	36
表八、腎功能不全之次族群分析：再植入手術後微生物鑑定及臨床結果	37
表九、病患人口學特徵與臨床資料，以次數與百分比呈現，連續變項則以平均值（範圍）表示	49
表十・一、重複二階段切除翻修術後再次感染之單變量 Cox 迴歸分析	53
表十・二、重複二階段切除翻修術後再次感染之多變量 Cox 迴歸分析	54
表十一、接受與未接受再植入手術之病患人口學資料比較	55
表十二・一、重複二階段切除翻修術後無完成再植入手術之相關因素之單變量 Cox 迴歸分析	56
表十二・二、重複二階段切除翻修術後無完成再植入手術之相關因素之多變量 Cox 迴歸分析	57
表十三、接受膝關節重複二階段切除翻修術且重新更換骨水泥間隔物之患者的	

人口學特徵與臨床資料，以次數與百分比呈現分類變項，連續變項則以平均值 （範圍）表示。	58
---	----

第一章 背景介紹

1.1 人工關節周圍感染

人工關節周圍感染（Periprosthetic Joint Infection, PJI）是人工關節置換術後最嚴重的併發症之一，影響患者的生活品質並顯著增加醫療成本。PJI 的發生率雖相對較低，一般估計約為 1 - 2%(1)，但對於曾接受翻修手術的患者，其發生率可達 5 - 15%(2)。隨著人口老化及人工關節置換手術數量的增加，PJI 的絕對病例數逐年上升，成為現代關節重建手術領域的一大挑戰(3)。

PJI 的發生機制主要與病原微生物形成生物膜（biofilm）有關。生物膜是一層由細菌或真菌分泌的聚合物基質，能夠附著於人工關節的表面，保護細菌免受宿主免疫系統及抗生素的攻擊，使得感染難以根除(4)其中，金黃色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）與凝固酶陰性葡萄球菌（Coagulase-negative *Staphylococci*, CoNS）為 PJI 最常見的致病菌，佔所有病例的 50 - 60%(5)。此外，革蘭陰性菌（如大腸桿菌、銅綠假單胞菌）和多重抗藥性菌株（如耐甲氧西林金黃色葡萄球菌，MRSA）亦逐漸增加，進一步增加治療困難度(6)。

臨床上，PJI 可依據發病時間分為三類：早期感染（術後 3 個月內）、延遲感染（3 個月至 1 年內）及晚期感染（1 年後發生）(7)。早期感染多由手術過程中的污染導致，通常伴隨傷口滲液、急性炎症反應，且症狀明顯。延遲感染則可能與細菌潛伏感染或生物膜形成有關，症狀較不典型，可能僅表現為關節僵硬或疼痛。晚期感染則通常與血行播散有關，即細菌來自遠端感染灶，如肺炎、泌尿道感染或牙科手術等，透過血液進入人工關節並引發感染(8)。

1.2 二階段翻修（two-stage exchange, TSA）：治療慢性 PJI 的標準策略

治療 PJI 的主要策略包括保留假體的清創術（Debridement, Antibiotics, and Implant Retention, DAIR）、單階段翻修（one-stage exchange, OSA）及二階段翻修（two-stage exchange, TSA）。在急性感染病例，若細菌尚未形成成熟的生物膜，早期進行清創並更換關節內部組件（DAIR）可能有效。但對於慢性 PJI，

特別是生物膜已形成的情況，單純清創通常無法根除感染，因此國際指引建議採用單階段或二階段翻修術(7)。單階段翻修適用於低毒力菌感染，手術中移除感染假體、進行廣泛清創，並於同一手術中置換新假體(9)。然而，當感染較嚴重，特別是涉及高毒力菌或多重耐藥菌時，二階段翻修仍被視為治療 PJI 的黃金標準 (gold standard) (10)。二階段翻修術分兩步驟進行，第一步驟移除感染假體、植入抗生素骨水泥間隔物，並給予全身抗生素治療；待感染控制後，第二步驟再植入新假體(11)。研究顯示，二階段翻修術的成功率可達 80 - 90%，但術後併發症率較高，且治療週期長，對患者造成較大生理及心理負擔(9)。

值得注意的是，部分 PJI 患者在經過標準治療後仍可能出現感染復發或難治性感染。影響治療成功率的因素包括患者的全身健康狀況(如糖尿病、免疫抑制)、感染菌株的抗藥性、手術清創的完整度以及植入時的非預期陽性培養 (unexpected positive intraoperative culture, UPIC)。因此，對於高風險患者，應在治療初期即進行綜合評估，並考慮個體化治療策略，以提高 PJI 的治療成功率並降低再感染的風險。

1.3 研究問題與動機及其重要性

1.3.1 人工關節置換盛行率逐年增加

隨著全球人口老化與關節退行性疾病（如骨關節炎、類風濕性關節炎）發病率的增加，人工關節置換術（Total Joint Arthroplasty, TJA）已成為最常見的骨科手術之一。根據流行病學數據，人工膝關節置換（Total Knee Arthroplasty, TKA）與人工髋關節置換（Total Hip Arthroplasty, THA）手術數量在過去幾十年中呈現顯著增長。在臺灣，1998 年至 2009 年間，原發性 TKA 和 THA 手術數量分別增長了 99.1% 與 11.3%(12)。類似的趨勢在其他國家亦可觀察到，例如美國的數據顯示，2030 年 TKA 手術數量預計將比 2005 年增加 673%，而 THA 則增加 174%(13)。隨著這些手術數量的激增，術後併發症，特別是人工關節周圍感染（PJI）的發生率也隨之上升(3)。

PJI 是人工關節置換術後最棘手的併發症之一，主要由細菌或真菌感染假體表

面並形成生物膜 (biofilm) 所引起(4)。這種生物膜不僅能夠抵抗宿主免疫系統的清除，還顯著降低抗生素的治療效果，使得 PJI 的治療比一般軟組織感染更加困難(7)。根據國際文獻報告，PJI 的發生率約為 1 - 2%，但在高風險群體（如免疫功能低下患者或糖尿病患者）中，發生率可達 5 - 10%(6)。更令人擔憂的是，儘管現有治療策略（如二階段翻修術）能夠有效清除部分感染，但約有 10 - 40% 的患者仍可能復發，最終導致假體失敗 (prosthetic failure)，甚至需要截肢(8)。

除了影響手術成功率和患者生活品質外，PJI 也與顯著的死亡風險相關。有研究顯示，全髖關節 PJI 患者的 5 年內死亡率約 21%，全膝關節 PJI 患者則約 12%，這與某些惡性腫瘤的死亡風險相當(14)。其中，慢性感染或治療失敗的患者，其死亡風險更高。研究顯示，與未感染的人工關節患者相比，PJI 患者的長期死亡率顯著上升，這可能與慢性發炎、長期抗生素治療引發的腸道菌群失衡、免疫功能下降以及反覆手術帶來的生理負擔有關(15)。此外，治療 PJI 的經濟成本極高，在美國，每例 PJI 的直接醫療支出約為 \$100,000 - \$150,000，而在歐洲，則約為 €50,000 - €100,000(16)。

因此，如何有效預防和治療 PJI，降低感染風險、提升治療成功率、減少翻修手術次數，以及減輕患者與醫療體系的負擔，已成為現代骨科領域的重大研究課題。

1.3.2 慢性感染情境下，二階段翻修手術成功率不一

在慢性感染 (chronic PJI) 的治療中，二階段翻修術 (TSA) 被公認為標準治療策略，尤其適用於生物膜形成的感染，當前國際共識普遍認為此方法較其他策略（如單階段翻修或清創術）能夠更有效地根除感染(4)。

典型的二階段翻修術包括兩個主要步驟：第一期手術移除感染的假體，進行廣泛清創，並植入含抗生素的骨水泥間隔物 (Antibiotic-Loaded Cement Spacer, ALCS)，以維持關節空隙、提供局部高濃度抗生素釋放並抑制殘餘感染菌群(2)。經過一段時間的抗生素治療和感染控制期後，若患者感染指標（如 C-反應蛋白、紅血球沉降率、關節液細胞計數）穩定，則進行第二期手術，移除間隔物並植入

新假體，以恢復關節功能(7)。

雖然二階段翻修術的理論感染根除率可達 80 - 90%，但實際臨床結果並不總是如此理想(11)。不同研究報告的成功率範圍廣泛，部分數據顯示根除率僅 60 - 80%，甚至有 10 - 40% 的病例最終治療失敗(9)。失敗的主要原因包括患者本身的健康狀況（如糖尿病、慢性腎病、免疫抑制狀態）、感染菌株的高毒力與抗藥性（如 MRSA、抗萬古黴素腸球菌，VRE）、以及手術時機、抗生素選擇和清創完整性等因素(17)。例如，一項多中心研究發現，二階段翻修術中若間隔期內仍檢測到持續性低度感染（如關節液白細胞酯酶陽性或培養陽性），則最終再感染風險可高達 45%(18)。

此外，二階段翻修術的「成功」並非僅指感染的根除，還涉及關節功能恢復的程度。即使患者未發生再感染，部分病例因組織癒合不良、骨喪失過多、或軟組織缺損等問題，仍可能導致最終假體鬆動或關節僵硬，影響患者的活動能力與生活品質(14)。有研究指出，即便感染治療成功，約 20 - 30% 的患者在術後 5 年內仍需進行再次翻修手術，而有 10 - 15% 的患者最終選擇截肢或關節融合術(15)。

在面對二階段翻修術失敗的患者時，臨床醫師常陷入治療決策的困境。目前並無明確的國際指引建議如何處置這些病例，治療策略通常取決於患者的整體健康狀態、感染控制情形、假體穩定性及患者期望(19)。對於某些患者，醫師可能會選擇再次嘗試二階段翻修，但多次翻修的成功率遠低於首次(20)。另一種策略是長期抗生素抑制療法（Suppressive Antibiotic Therapy，SAT），即不進行額外手術，而是以低劑量口服抗生素長期控制感染，雖然該方法可能維持短期穩定，但長期抑制治療的成功率有限，且抗生素耐藥性風險增加(21)。在嚴重關節功能受損且無法植入假體的患者，可能需考慮關節融合（Arthrodesis）或截肢（Amputation）來控制感染，這些選項雖然能有效根除感染，但會對患者的生活品質產生重大影響(10)。

1.3.3 植入階段的陽性培養之臨床意義

在二階段翻修術（TSA）的臨床實踐中，仍有許多爭議尚未解決，其中最重要的問題之一是：植入階段的培養陽性結果（UPIC）究竟代表什麼意義？理想情況下，在第二期植入前，患者應已完成充分的抗生素治療，關節周圍的感染應徹底清除。然而，實際操作中，當第二期植入手術進行時，送檢的關節周圍組織或關節液樣本仍可能培養出細菌，這一現象即為「非預期的陽性培養（UPIC）。」

目前文獻大多討論單純再翻修植入時發現培養陽性的比例約為 5 - 15%，但其臨床意義仍有爭議(20)。研究發現，培養陽性未必對最終結果造成顯著影響，尤其當只有單一檢體陽性，且菌種為低毒力微生物（如凝固酶陰性葡萄球菌，CoNS）時，感染控制率仍可維持在 80 - 90%(7)。然而，多數研究顯示 UPIC 可能顯著增加再感染風險。而針對兩階段手術當中的第二階段置入手術時的 UPIC 則多無定論。目前，對於 UPIC 的臨床處置仍缺乏明確共識，主要有兩種觀點：

1. 低風險 UPIC 可忽略，僅需監測：部分醫師認為，當 UPIC 僅發生在單一檢體，且分離出的細菌為低毒力菌（如 CoNS 或微量腸球菌）時，可能為術中污染或無臨床意義的菌落，不應影響假體植入決策(22)。對於這類患者，部分研究顯示額外延長抗生素療程即可有效預防感染復發。
2. UPIC 代表潛在感染殘留，應積極處置：另一派學者則認為，任何培養陽性都可能代表殘存感染，特別是當陽性樣本來自多個檢體或菌種與先前感染相同時，應高度警惕，並考慮延遲植入或重新進行第一期清創(23)。

總結而言，雖然目前對再置換手術時 UPIC 的最佳處置仍無統一標準，但多數證據顯示，多重檢體陽性、檢出高毒力菌株、或與初次感染菌種相同的 UPIC 患者，應被視為潛在感染未根除，臨床應考慮適當延長抗生素治療，甚至重新評估是否進行假體植入。而對於單一低毒力菌 UPIC，則可根據患者風險因子決定是否採取更保守的監測策略。而面對兩階段手術的第二階段再置換手術之 UPIC，則更是文獻討論上的盲點，值得我們深入探討。

1.3.4 腎功能不全患者使用高劑量抗生素骨水泥間隔物的安全性

在二階段翻修術（TSA）中，骨水泥間隔物（ALCS）通常被用來維持關節間隙

並釋放高濃度的局部抗生素，以達到控制感染的效果。最常見的抗生素包括萬古黴素(Vancomycin)、氨基糖苷類(Aminoglycosides，如Gentamicin或Tobramycin)，以及近年來研究較多的利福平(Rifampin)和左氧氟沙星(Levofloxacin)等(4)。然而，儘管這種局部高劑量抗生素釋放策略能有效殺滅細菌，少量抗生素仍可能經血液循環吸收，進而影響腎功能(2)。

對於腎功能不全(Renal Insufficiency, RI)的患者而言，這種治療方式可能帶來潛在風險，因為腎臟在藥物清除方面的能力下降，可能導致藥物累積，進而增加腎毒性(24)。然而，目前仍缺乏針對腎功能不全族群的大規模研究，以明確評估在這類患者中應用高劑量抗生素骨水泥的風險與益處。

抗生素在骨水泥中的釋放機制主要包括：

1. 初始爆發釋放(Initial burst release)：手術後前幾天，骨水泥中的抗生素會大量釋放，使關節局部達到極高的抗生素濃度，有助於快速控制感染。
2. 持續緩慢釋放(Sustained release)：在接下來的數週至數月內，骨水泥間隔物持續釋放較低濃度的抗生素，以維持抗菌效果。

然而，部分抗生素仍會進入血液循環，進而影響腎臟功能，尤其是萬古黴素和氨基糖苷類抗生素，這些藥物具有已知的腎毒性，特別是在腎功能受損的患者中。研究顯示，腎功能不全患者的抗生素血藥濃度顯著高於腎功能正常者，且腎功能越差，萬古黴素在血液中的滯留時間越長，因此其腎毒性風險也相對增加。對於腎功能不全的患者，目前的臨床研究顯示急性腎損傷(AKI)的發生率較高：一項大型回顧性研究顯示，在進行二階段翻修術並使用高劑量萬古黴素骨水泥的患者中，AKI發生率在腎功能正常者為14%，而腎功能不全者則升高至45%(25)。然而這些研究都是把靜脈注射型抗生素的影響考量在內，並非單純考慮骨水泥中釋放出來的抗生素對腎功能不全的患者之影響。因此我們的研究想盡一部探討這類使用對於腎功能不全的血中濃度之影響，來探討其使用安全性。

1.3.5 重複兩階段翻修手術的效果與風險評估

當初次二階段翻修術(TSA)未能成功根治人工關節周圍感染(PJI)時，醫師

通常面臨一個艱難的選擇：是否應該再次嘗試完整的二階段翻修流程，亦或改採其他策略（如長期抗生素抑制治療、關節融合或截肢）。目前，重複二階段翻修（Repeat TSA）仍被視為治療頑固性 PJI 的標準方法之一，尤其適用於年輕、共病較少、功能需求較高的患者。然而，相較於初次二階段翻修，重複手術的成功率普遍較低，且術後併發症及功能性結果可能更差(26, 27)。因此，瞭解重複二階段翻修的預後、影響因素及潛在風險，對於優化治療決策至關重要。

1. 重複二階段翻修的成功率與臨床預後

研究顯示，初次二階段翻修術的成功率通常可達 80 - 90%，但當第一次手術失敗並需要重複進行二階段翻修時，成功率會顯著下降。文獻報告顯示，重複二階段翻修後的無感染存活率（infection-free survival rate）介於 40 - 70% 之間，遠低於初次二階段翻修(28)。此外，即便最終植入了新假體，仍有相當比例的患者因感染復發、關節功能不佳或疼痛持續存在，導致翻修手術最終失敗。研究顯示：

- 感染復發率（Reinfection rate）：重複二階段翻修的再感染率可達 30 - 50%，遠高於初次二階段手術的 10 - 20%。
- 關節功能恢復不佳：與初次二階段翻修相比，重複翻修後的患者有更高比例出現關節僵硬（stiffness）、肌肉萎縮及活動受限。
- 最終失敗率與關節功能喪失：在重複二階段翻修患者中，約 10 - 25% 需要最終截肢（Amputation）或關節融合（Arthrodesis）來控制感染。

2. 重複二階段翻修的風險因子

影響重複二階段翻修成功率的风险因子眾多，根據文獻可歸納為以下幾類：

(1) 患者相關因子

- 共病狀況（Comorbidities）：糖尿病、慢性腎病、免疫抑制、吸菸、營養不良等皆與較高的再感染率及較差的術後功能有關。
- Charlson 共病指數（CCI）：研究顯示，CCI ≥ 4 的患者，其重複二階段翻修成功率明顯低於 CCI < 4 的患者。

- 高齡 (Age): 年齡超過 75 歲的患者，由於組織修復能力下降，術後感染控制較差，且功能恢復較困難。

(2) 感染相關因子

- 病原菌類型 (Pathogen Type): 多重抗藥性細菌 (如 MRSA、VRE) 及難治性革蘭陰性菌 (如銅綠假單胞菌、產超廣譜 β -內酰胺酶菌株) 的感染，與更高的術後感染復發風險有關。
- 生物膜形成能力 (Biofilm Formation): 具有強大生物膜生成能力的病原體 (如表皮葡萄球菌) 可能在第一階段清創後仍殘留，導致再次感染。

(3) 手術相關因子

- 植入階段培養陽性 (UPIC): 如第二期植入時仍有陽性細菌培養，則後續感染風險顯著增加。
- 手術時間間隔: 間隔時間過長 (超過 12 個月) 可能與較差的功能恢復相關，而過短的時間 (少於 6 週) 則可能未完全控制感染，導致復發率增加。
- 間隔物更換次數 (Spacer Exchange): 研究顯示，在間隔期間需更換一次以上骨水泥間隔物的患者，其最終感染控制率較低 (50% vs. 80%)，可能反映感染控制不佳。

3. 是否應進行重複二階段翻修？治療決策的考量

由於重複二階段翻修的成功率低於初次翻修，且併發症風險較高，因此在決定是否再次嘗試二階段翻修時，應綜合考量患者的全身狀態、感染控制程度及手術風險，並與患者充分溝通治療預期。

為了解決上述問題，本研究整合分析了三項回顧性研究的資料，以形成一篇完整的論述，探討二階段人工膝關節翻修術在 PJI 治療中的關鍵挑戰。研究目的包括：1) 調查二階段人工膝關節翻修術第二期植入時非預期陽性培養的發生率，並評估其對感染復發及翻修存活率的影響；2) 評估於腎功能不全患者中使用含萬古黴素骨水泥間隔物治療革蘭氏陽性菌 PJI 的安全性及有效性；3) 分析初次

二階段翻修失敗後重複進行二階段人工膝關節置換的臨床結果、再感染率以及相關風險因素。透過系統性的資料統合與討論，期望為臨床醫師在 PJI 的分階段治療中提供更明確的指引與依據。

1.4 長庚研究資料庫

長庚研究資料庫（Chang Gung Research Database，CGRD）是一個由長庚紀念醫院（Chang Gung Memorial Hospital，CGMH）所建構之大型去識別化醫療資料庫，其資料來源為醫院系統內豐富且完整的臨床醫療紀錄，並定期每年更新，以納入最新的臨床資料。長庚醫療體系自 1976 年成立以來，已成為臺灣規模最大的醫院系統，目前共有七個主要院區分布於臺灣東北部至南部地區，包括基隆、臺北、林口、桃園、雲林、嘉義及高雄，共計擁有超過 10,000 張病床，每年服務超過 28 萬名住院患者。此外，該系統門診與急診的服務人次也相當龐大，僅 2015 年即分別達到 850 萬與 50 萬人次。近年來，CGRD 積極運用於臨床及學術研究領域，截至 2015 年，長庚醫療體系之研究人員共進行超過 1,800 項研究計畫，並有眾多成果發表於國際知名期刊上，其中許多研究皆利用 CGRD 的龐大數據進行大規模的多中心分析研究(29)。

1.5 論文架構及已發表論文之期刊

本研究旨在探討人工膝關節周圍感染（PJI）在二階段翻修術（TSA）治療中的三個重要議題，分別為：以回顧性分析探討在二階段人工膝關節翻修術中，第二期植入手術時非預期陽性培養（UPIC）的發生率及其對感染復發與長期預後的影響；第二部分研究則透過回顧性資料分析，評估以萬古黴素（vancomycin）骨水泥間隔物治療革蘭氏陽性菌人工關節周圍感染（PJI）的患者，特別聚焦於合併腎功能不全患者的安全性與臨床感染控制效果；第三部分研究則深入探討首次二階段膝關節翻修手術失敗後，重複二階段翻修術（repeat TSA）的臨床結果、感染控制率、術後併發症以及相關危險因子分析。以上三篇論文皆已發表於國際期

刊，分別刊登於 *Journal of Arthroplasty* (2025 Mar;40(3):765-772)、*BMC Musculoskelet Disord.* (2025 Jan 18;26(1):65) 與 *J Arthroplasty.* (2025 Jan 13:S0883-5403(25)00022-1)。

透過上述三篇論文的整合分析，本研究將更清楚地釐清二階段人工膝關節翻修術在人工關節周圍感染 (PJI) 治療中的若干重要臨床議題，包含植入階段培養陽性對臨床預後的意義、針對腎功能不全患者的抗生素骨水泥使用安全性，以及初次治療失敗後重複翻修術的臨床風險評估，期望為臨床決策提供更實務且清晰的建議。

第二章 二階段膝關節翻修術再植入時非預期術中陽性培

養之預後意義：至少五年回溯性分析

2.1 背景

非預期術中陽性培養（UPICs）在處理全膝人工關節置換術（TKA）後的人工關節周圍感染（PJIs）之二階段翻修手術（TSA）中，為臨床上一個主要挑戰。UPIC 可能使臨床決策過程更加複雜，因為這種情形往往屬於難以明確歸類為感染（septic）或非感染（aseptic）的模糊範疇。

為了減少 UPIC 的發生率，進行完整且徹底的術前評估相當重要。這包含運用經驗證的標準進行人工關節周圍感染（PJI）的綜合診斷，例如由肌肉骨骼感染學會（Musculoskeletal Infection Society, MSIS）、國際共識會議（International Consensus Meeting）、美國骨科醫學會（American Academy of Orthopaedic Surgeons）以及歐洲骨與關節感染學會（European Bone and Joint Infection Society）所提出的診斷標準(30-33)。儘管有上述診斷標準，PJI 的檢測仍具挑戰性，特別是在最初被認為是無菌性（aseptic）失敗的病例中更是如此。因此，專家建議在手術中收集關節液和組織培養，以提高診斷準確性(34, 35)。

在原先被視為無菌性（aseptic）失敗而進行翻修手術（TKA 或 THA）的情況下，UPIC 的發生率差異頗大，從 8% 到 28% 不等(36-38)。這些發現可能會影響原本被認為是無菌性失敗之術後翻修的治療策略(35, 39)。此外，有研究指出，當 UPIC 數目達到兩個或更多時，無感染存活率（infection-free）和無翻修存活率（revision-free implant longevity）均會下降(22, 40, 41)。然而，在二階段翻修術（2-stage resection arthroplasty）治療 PJI 時，特別是在最終重新植入（reimplantation）階段，UPIC 的臨床意義仍存在爭議，且其相關性甚至更為難以捉摸。

本研究旨在探討二階段膝關節翻修術在最終植入階段中 UPIC 的盛行率，並評估這群患者中植入物的無感染存活率。次要目標包括：（1）辨識與後續 PJI 發生相關的因素；以及（2）檢視其失敗機制是否與第一階段手術中以及 UPIC 中所

檢出的病原菌相同。

2.2 研究方法及材料

2.2.1 研究族群

本研究已通過本院（三級醫學中心）研究倫理委員會核准，屬於回溯性分析研究，資料來源為本院之前瞻性資料庫。本研究蒐集之資料涵蓋自 2012 年 1 月 1 日至 2017 年 4 月 30 日間，共計 450 例針對原發性膝關節假體感染所進行之階段性切除翻修手術（staged resection arthroplasties）。

本研究之納入標準為：

- 接受膝關節假體階段性切除翻修術之患者。
- 具備至少五年以上追蹤紀錄。
- 於最後再植入（final reimplantation）手術階段有進行術中微生物培養檢體採集。

研究之排除標準包括：

- (1) 曾經接受三次或以上階段性切除手術者。
- (2) 臨床紀錄模糊不清或未依循標準二階段手術流程之患者。
- (3) 在發生人工關節周圍感染（PJI）之前已進行過翻修手術者。

此外，對於在最終植入手術後一年內無法追蹤之患者亦予以排除，但若患者失訪之原因為死亡（已納入存活分析）、後續因非感染因素再次翻修（aseptic revision；已納入存活分析）或再次發生 PJI（視為研究終點），則不予排除。本研究期間均一致使用 2011 年美國肌肉骨骼感染協會（Musculoskeletal Infection Society，MSIS）之診斷標準，作為 PJI 診斷與處理依據(30)。

為了確認於第二階段切除翻修術前被視為非感染（aseptic）情況之盛行率，我們額外排除了以下患者：未接受關節液抽吸檢查者，以及於最終植入前即已符合 2011 年 MSIS PJI 診斷標準之患者。研究病患的篩選流程圖呈現在(圖 1)中。

本研究定義的「失敗」(failure)為任何術後感染情況需接受抗生素治療或因 PJI

需再次進行手術翻修。例如：若患者於 2012 年進行再植入，但於 2017 年出現不同病原菌感染，則此病例即視為失敗。

透過電子病歷系統，我們取得了病患的基本資料、人口學特徵、實驗室檢驗結果、微生物培養數據、手術細節、治療方式，以及非預期術中陽性培養（UPIC）和術中陰性培養（negative intraoperative cultures，NIC）兩組患者的臨床結果（參見表 1 與表 2）。

於再植入手術前，每位病患皆接受以下臨床評估：

- 臨床 PJI 評估
- 血清 C 反應蛋白（CRP）濃度測定
- 紅血球沉降速率（ESR）檢驗

此外，所有病患於再植入前皆常規接受關節液抽吸檢查（joint fluid aspiration），以進行細胞計數與微生物培養，確保符合 MSIS 診斷標準。

術中培養檢體的類型（拭子、液體抽吸物或組織）與數量均保持一致，於再植入手術移除骨水泥間隔物後進行三次重複檢體採集。針對每一筆 UPIC，均詳細紀錄微生物種類、檢體性質，以及抗生素敏感性資料。

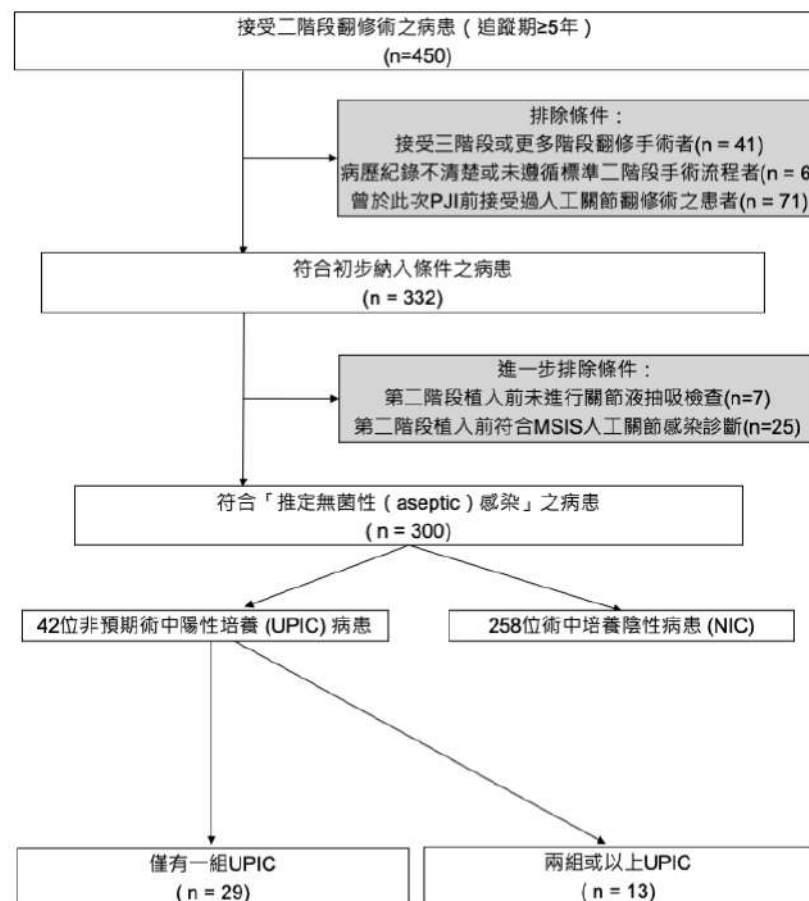
每個術中培養顯示微生物生長之檢體皆視為單一 UPIC。也就是說，若培養了三個檢體，則最多可能有三個 UPIC。但若一個檢體中培養出兩種以上的微生物，則視為一個多菌種（polymicrobial）的 UPIC。

所有翻修手術均使用含有抗生素的骨水泥（Antibiotic Simplex P 含萬古黴素 2 克；Stryker 公司，美國密西根州卡拉馬祖市）。術後患者皆接受預防性抗生素治療（通常為 cefazolin [Ancef]，如有過敏則改為 clindamycin），惟術後抗生素使用天數（1 至 5 天）則依主刀醫師判斷而有所不同。根據本院標準的二階段手術流程，術後並未常規給予延長抗生素預防療程。

若出現 UPIC 情形，會根據培養出的病原菌進行特定抗生素治療，此抗生素治療方式不同於一般術後預防性抗生素，通常會與感染科專家共同討論決定，但並無預定的固定治療方案。

感染導致的假體失敗（infection-induced implant failure）定義為再植入後再次發生感染且需要抗生素治療，或因感染而需再次手術翻修。整個研究期間（2012年至2017年），本院皆遵循2011年MSIS指引作為PJI診斷標準。後續再次發生PJI時取得的微生物培養資料將與原先的UPIC培養結果進行比較。

此外，也詳細紀錄了因非感染因素進行翻修手術的細節，包括導致翻修之原因（如不穩定性〔instability〕、關節僵硬〔stiffness〕或無菌性鬆脫〔aseptic loosening〕），以及距離首次翻修手術的時間間隔。病患的最終追蹤時間點定義為電子病歷中最新的臨床資料更新，除非先前已出現PJI、非感染性再次翻修或病患死亡之情形。



圖一、研究設計與患者選擇流程圖

2.2.2 統計分析

統計分析使用 Statistical Package for Social Sciences, version 26.0 (IBM Corp.,

Armonk, New York, USA)軟體進行統計分析。描述性統計包括連續變項的平均值 (mean) 與標準差 (standard deviation)，以及分類變項的比例。兩組間的連續型資料差異比較，以獨立樣本 t 檢定 (2-sample t-tests) 或 Wilcoxon 秩和檢定 (Wilcoxon rank-sum tests) 進行分析；類別型資料的差異則透過卡方檢定或 Fisher 精確檢定分析。

以人工關節周圍感染(PJI)作為終點，分別計算非預期術中陽性培養(UPIC)組別於術後兩年及五年之植入物存活率(implant survival rates)，並使用 Kaplan - Meier 方法分析，呈現 95%信賴區間 (confidence intervals, CIs)。單變量分析中，具有統計顯著性的因素 ($P < 0.05$) 會進一步納入多變量分析 (multivariate analysis)，以計算危險比 (hazard ratios, HRs) 及相應之 95%信賴區間。所有統計分析皆採用 Statistical 軟體進行分析 (Statistical analyses)。

表一、病患基本資料與臨床特徵：分類變項以次數及百分比表示，連續變項則呈現為平均值 (範圍)

變數	非預期術中陽性培養組 (共 42 人)	術中陰性培養組 (共 258 人)	P
男/女	18/ 24	125 / 133	0.12
年齡 (範圍)	61 years (50-71)	61 years (51-82)	0.73
體重指數 (範圍)	21.43 (20.1-30.2)	22.32 (16.1-32.1)	0.52
美國麻醉醫學會 (ASA) 分級 (I/II/III)	0/13/29	0/138/120	0.28
Charlson 共病指數 (範圍)	3.23 (1-9)	3.24 (1-9)	0.37
共病症 (%)	32 (76.19)	141 (54.65)	0.38
中風 (%)	2 (4.76)	14 (5.43)	0.24
高血壓 (%)	10 (23.81)	61 (23.64)	0.72
糖尿病 (%)	13 (30.95)	77 (29.85)	0.61
冠狀動脈疾病 (%)	1 (2.38)	10 (3.86)	0.44
周邊動脈阻塞疾病 (%)	3 (7.14)	12 (4.65)	0.81
肝硬化 (%)	2 (4.76)	12 (4.65)	0.33
慢性阻塞性肺病 (%)	3 (7.14)	16 (6.20)	0.81

類風濕性關節炎 (%)	4 (9.52)	13 (5.04)	0.43
全身性紅斑狼瘡 (%)	2 (4.76)	12 (4.65)	0.52
類固醇使用 (%)	1 (2.38)	9 (3.49)	0.32
置換人工關節的初始原因			
退化性關節炎	31 (73.81)	193 (74.81)	0.65
風濕性關節炎	9 (21.43)	45 (17.44)	0.33
外傷性關節炎	2 (4.76)	20 (7.75)	0.12
微生物學檢驗			
痤瘡丙酸桿菌(C. acnes)	3 (7.14)	28 (10.85)	0.67
耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)	9 (21.43)	40 (15.50)	0.32
甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌(MSSE)	10 (23.81)	51 (19.77)	0.76
耐甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)	8 (19.05)	46 (17.83)	0.55
甲氧西林敏感性金黃色葡萄球菌(MSSA)	4 (9.52)	31 (12.02)	0.47
鏈球菌屬(Streptococcus species)	4 (9.52)	20 (7.75)	0.54
腸球菌屬(Enterococcus species)	2 (4.76)	12 (4.65)	0.87
棒狀桿菌屬(Corynebacterium species)	5 (11.90)	26 (10.08)	0.92
大腸桿菌(Escherichia coli)	2 (4.76)	12 (4.65)	0.79
銅綠假單胞菌(Pseudomonas aeruginosa)	2 (4.76)	6 (2.33)	0.23
梭菌屬(Clostridium species)	2 (4.76)	5 (1.94)	0.11
念珠菌屬(Candida species)	2 (4.76)	9 (3.49)	0.56
培養陰性(Culture negative)	1 (2.38)	6 (2.33)	0.81
多種微生物菌種(Polymicrobial species)	1 (2.38)	19 (7.36)	0.21
植入前血清檢查			
血清 C 反應蛋白 (CRP)	3.42 mg/dL (0.23-4.32)	4.22 mg/dL (0.67-4.91)	0.45
血清紅血球沉降速率 (ESR)	26.41 mm/hr (20-30)	28.32 mm/hr 21-36)	0.66
植入前關節液分析			
白血球數 (WBC)	213 (123-256)	233 (92-321)	0.32
多形核中性白血球百分比 (%PMN)	13.21 % (2-31)	15.32 % (3-43)	0.23
化膿情形	2.3 (-2.1-3.2)	2.6 (-1.8-4.3)/	0.21
關節液培養	1.3 (-0.2-1.2)/	2.2 (-0.1-0.8)/	0.22
植入前軟組織狀況			
是否有瘻管存在	0	0	
腫脹	2 (4.76)	13 (5.04)	0.31
皮膚紅斑	0	0	
局部發熱	0	0	

每份抗生素骨水泥間隔物配方

Vancomycin 4g + Ceftazidime 4g + 160 mg Gentamycin	26 (61.90)	138 (53.49)	0.55
Vancomycin 4g + Ceftazidime 4g	12 (28.57)	81 (31.40)	0.29
Teicoplanin 2g + Ceftazidime 4g	3 (7.14)	20 (7.75)	0.79
Daptomycin 2g + Ceftazidime 4g	1 (2.38)	10 (3.86)	0.44
Vancomycin 2g + Ceftazidime 2g + Voriconazole 100mg	1 (2.38)	5 (1.94)	0.10
Vancomycin 2g + Ceftazidime 2g + Amphotericin B 50mg	1 (2.38)	4 (1.55)	0.12
間隔物置放期間 (週)	12.5 (10-15)	11.8 (8-16)	0.67
移除間隔物後股骨骨質流失程度			
AORI 分類第 I 型	23 (54.76)	133 (51.55)	0.32
AORI 分類第 IIa 型	19 (45.24)	125 (48.45)	0.67
移除間隔物後脛骨骨質流失程度			
AORI 分類第 I 型	22 (52.38)	103 (39.92)	0.10
AORI 分類第 IIa 型	20 (47.62)	155 (60.08)	0.09
再植入前經驗性抗生素使用			
Cefazolin	40 (95.24)	250 (96.90)	0.78
Clindamycin	2 (4.76)	8 (3.10)	0.58
再植入手術			
手術中失血量 (毫升)	243 (100-250)	252 (150-350)	0.67
住院天數 (天)	16 (3-21)	13 (5-18)	0.32
臨床結果			
後續發生人工關節周圍感染 (PJI)	11 (26.19)	39 (15.11)	0.12
與第一階段手術相同病原菌	6 (54.55)	8 (20.51)	0.01*
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 相同病原菌	5 (45.45)		
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 不同病原菌	2 (18.18)		
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 相同之多種病原菌	1 (9.09)		
培養陰性人工關節周圍感染 (PJI)	1 (9.09)	2 (5.13)	0.32
發生人工關節周圍感染的時間 (天) (範圍)	884 (263-2,999)	1,538 (774-3,404)	0.01*
後續非感染性翻修	2 (4.76)	9 (3.49)	0.41
不穩定性	1 (50.00)	3 (33.33)	0.21
關節僵硬	1 (50.00)	4 (44.44)	0.32
無菌性鬆脫	1 (50.00)	3 (33.33)	0.21
發生非感染性翻修的時間 (天) (範圍)	1,516 (1,172-1,870)	1,903 (771-2,316)	0.86
平均追蹤時間 (天) (範圍)	2,316 (1,888-3,737)	2,531 (1,947-3,349)	0.36

縮寫: AORI: Anderson 骨缺損分類 (Anderson Orthopaedic Research Institute; PJI: 人工關節感染。*「表示組間具有顯著差異; 星號標記表示非預期術中陽性培養 (UPIC) 組與術中陰性培養

(NIC) 組之間存在統計學上顯著差異 ($P < 0.05$)。」

表二、再植入術中發生非預期陽性培養 (UPIC) 之檢體收集、微生物鑑定與治療策略

變數	非預期術中陽性培養 一套 (共 29 人)	非預期術中陽性培養 超過一套 (共 13 人)	P
非預期術中陽性培養 (UPIC) 總數	29	30	
肉湯培養	19 (65.51)	13 (43.44)	0.10
固體培養	10 (34.48)	17 (56.67)	0.09
兩次 UPIC 病原菌不同		5	
相同病原菌 ≥ 2 組		8	
與第一階段手術相同病原菌	9 (31.03)	8 (61.54)	0.02*
再植入手術中檢出的微生物			
痤瘡丙酸桿菌 (<i>C. acnes</i>)	3 (10.34)	3 (10.00)	0.67
耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE)	3 (10.34)	3 (10.00)	0.54
甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌 (MSSE)	5 (17.24)	4 (13.33)	0.34
耐甲氧西林金黃色葡萄球菌 (MRSA)	3 (10.34)	4 (13.33)	0.34
甲氧西林敏感性金黃色葡萄球菌 (MSSA)	3 (10.34)	3 (10.00)	0.67
鏈球菌屬 (<i>Streptococcus</i> species)	3 (10.34)	2 (6.67)	0.12
腸球菌屬 (<i>Enterococcus</i> species)	2 (6.90)	2 (6.67)	0.77
棒狀桿菌屬 (<i>Corynebacterium</i> species)	2 (6.90)	2 (6.67)	0.77
大腸桿菌 (<i>Escherichia coli</i>)	2 (6.90)	2 (6.67)	0.77
銅綠假單胞菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	1 (3.45)	2 (6.67)	0.13
梭菌屬 (<i>Clostridium</i> species)	1 (3.45)	1 (3.33)	0.45
多種微生物菌種 (<i>Polymicrobial</i> species)	1 (3.45)	2 (6.67)	0.13
因 UPIC 所進行的治療：	12 (41.38)	13 (100.00)	0.003*
手術清創	0	1 (8.33)	
抗生素治療	12 (41.38)	13 (100.00)	0.003*
口服抗生素	8 (27.59)	13 (100.00)	0.002*
< = 6 週	5 (17.24)	0 (0)	
超過 6 週至 3 個月	2 (6.90)	2 (15.38)	
超過 3 個月至 6 個月	1 (3.45)	6 (46.15)	
超過 6 個月至 1 年	0 (0)	3 (23.08)	
終生抑菌治療	0 (0)	2 (15.38)	
靜脈注射抗生素	4 (13.79)	13 (100.00)	0.001*
< = 1 週	2 (6.90)	0 (0)	
超過 1 週至 1 個月	2 (6.90)	13 (100.00)	

臨床結果

後續人工關節周圍感染 (PJI)	3 (10.34)	8 (61.54)	0.02*
與第一階段手術相同病原菌	1 (3.45)	5 (38.46)	0.01*
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 相同病原菌	1 (3.45)	4 (30.77)	0.02*
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 不同病原菌	2 (6.90)	4 (30.77)	0.04*
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 相同之多種病原菌	0 (0)	1 (7.69)	
發生人工關節周圍感染的時間 (天) (範圍)	1,140 (628-2,999)	603 (263-1,987)	0.03*
後續非感染性翻修	2 (6.90)	0 (0)	
不穩定性	1 (50.00)	0 (0)	
關節僵硬	1 (50.00)	0 (0)	
無菌性鬆脫	1 (50.00)	0 (0)	
發生非感染性翻修的時間 (天) (範圍)	1,516 (1,172-1,870)	0 (0)	

UPIC：非預期術中陽性培養；C. acnes：痤瘡丙酸桿菌 (Cutibacterium acnes)；MRSE：耐甲氧西林表皮葡萄球菌；MSSE：甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌；MRSA：耐甲氧西林金黃色葡萄球菌；MSSA：甲氧西林敏感性金黃色葡萄球菌；PJI：人工關節周圍感染；星號標記表示單一 UPIC 組與 ≥2 個 UPIC 組之間存在統計學上顯著差異 ($P < 0.05$)。*

2.3 結果

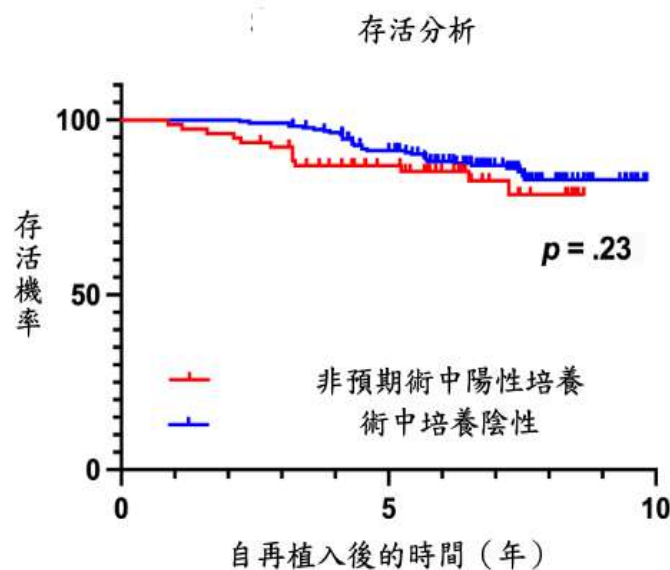
在本研究中，共有 300 例膝關節二階段翻修術之病患於第二階段植入手術時術中培養原先被視為無菌性 (aseptic)，但術中有 14% (42 例) 出現了非預期術中陽性培養 (UPIC) (圖 1)。因此，本研究之存活分析共包含了 42 例有 UPIC 之病患，以及 258 例術中培養陰性 (NIC) 病患。UPIC 組與 NIC 組的追蹤時間分別為 2,316 天 (範圍：1,888-3,737) 與 2,531 天 (範圍：1,947-3,349)。UPIC 組有 2 例死亡，NIC 組有 5 例死亡，但這些死亡皆與人工關節周圍感染 (PJI) 有關。整體而言，在 42 例 UPIC 病患中，有 31.0% (13/42) 在死亡前即發生後續無菌性翻修或 PJI 相關併發症，這些事件亦納入存活分析之中。

本研究發現，於二階段翻修之再植入手術階段中 UPIC 的發生率為 14% (42/300 例)。UPIC 與 NIC 兩組之資料 (表一) 顯示，造成再次翻修手術的主要原因是後續 PJI，UPIC 組與 NIC 組之後續 PJI 發生率分別為 26.2% 與 15.1%。雖然兩組患者術前皆表現出正常的血清 C 反應蛋白 (CRP) 與紅血球沉降速率 (ESR) 值，但局部植入前皆存在組織腫脹。微生物培養結果顯示，UPIC 組中最主要的病原菌為甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌 (MSSE，佔 23.8%)，其次則是耐甲氧西林表

皮葡萄球菌 (MRSE, 佔 21.4%)。最常使用的骨水泥間隔物配方為萬古黴素 4 克 + 頭孢他啶 4 克 + 慶大黴素 160 毫克 (UPIC 組佔 61.9%, NIC 組佔 53.5%), 其次則為萬古黴素 4 克 + 頭孢他啶 4 克。平均骨水泥間隔物置放期間為 12.2 週。移除間隔物後, 股骨及脛骨骨質缺損大多為 Anderson 骨缺損分類 (AORI) 第 I 型或 IIa 型。頭孢唑林為術前主要的經驗性抗生素。兩組住院時間與術中失血量無明顯差異。

術後 UPIC 與 NIC 組的 PJI 發生率無明顯差異, 但 UPIC 組病患再發 PJI 的時間則明顯較短。UPIC 組的後續 PJI 致病菌與第一階段手術致病菌高度相似, 而 NIC 組則否。至於其他非感染性翻修的參數, 兩組之間則無顯著差異 (表一)。

圖 2 呈現 NIC 與 UPIC 兩組之無感染存活率, 整體而言並無明顯差異。

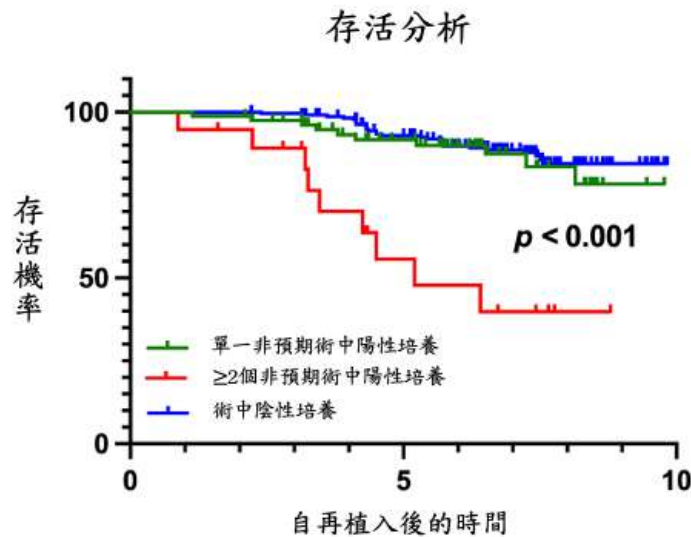


圖二、非預期術中陽性與陰性之存活分析

然而, 若將 UPIC 組再細分為僅 1 個 UPIC 與 2 個以上 UPIC (圖三), 則差異較為明顯。圖三呈現了 NIC、1 個 UPIC 及 2 個以上 UPIC 組別的兩年及五年無感染存活率, 具體而言:

- 兩年無感染存活率: NIC 組為 99.5% (95% CI: 97.8-99.7)、1 個 UPIC 為 98.2% (95% CI: 91.1-98.8)、2 個 UPIC 以上為 94.3% (95% CI: 68.5-98.7)。

- 五年無感染存活率：NIC 組為 92.1% (95% CI: 87.2-95.1)、1 個 UPIC 為 91.1% (95% CI: 82.3-94.9)、2 個 UPIC 以上則下降至 54.3% (95% CI: 27.5-76.1)。



圖三、單一非預期與兩個以上非預期術中陽性與陰性之存活分析

表二列出了依據 UPIC 數目分類之培養方法、微生物鑑定、治療策略與臨床結果。單一 UPIC 病例多數經由肉湯培養 (65.5%) 確認；相反， ≥ 2 個 UPIC 病例主要依靠固體培養，但此差異未達統計學顯著 ($P = 0.101$)。值得注意的是，8 名 (61.5%) 出現 ≥ 2 個 UPIC 的病患，其兩階段手術所鑑定的病原菌皆相同，此比例顯著高於單一 UPIC 病例 ($P = 0.021$)。

在第二階段再植入時，有 28.6% 的 UPIC 病患被確認為抗藥性微生物，但在單一與多個 UPIC 病例間無顯著差異 ($P = 0.533$)。59.5% 的 UPIC 患者接受了針對 UPIC 病原菌的抗生素治療，且單一與多個 UPIC 病例在治療上具顯著差異 (100%， $P = 0.003$)。治療時間也有明顯差異。特別值得注意的是，未接受抗生素治療之單一 UPIC 病患，後續並未發生 PJI。實際治療方案及持續時間則多樣化 (表二)。再植入手術後，有 11 名患者被診斷為 PJI (中位發生時間為 2.5 年)。單一 UPIC

與 ≥ 2 個 UPIC 病例在後續 PJI 發生時間上存在顯著差異 ($P = 0.034$)。多數病患後續皆接受手術或藥物治療。根據後續發生之 PJI 病原菌與第一階段手術或 UPIC 病原菌之間的差異，臨床結果亦有所不同 (表二)。

單變量 Cox 迴歸分析顯示，多個 UPIC 病例 ($P = 0.013$)、與第一階段手術致病菌相同之病原菌 ($P < 0.001$)、抗藥性病原菌 ($P = 0.036$) 以及因 ≥ 2 個 UPIC 病例進行的抗生素治療 ($P = 0.045$)，與術後再感染失敗有顯著相關性 (表 3)。相對地，單一 UPIC 病例及其他變項則與假體失敗無明顯關聯。真菌引起的 PJI ($P = 0.421$) 及 Anderson 骨缺損分類 IIa 型骨缺損 ($P = 0.423$) 亦未與感染相關假體失敗呈顯著相關。多變量分析進一步顯示，僅有出現多個 UPIC 且病原菌與第一階段手術相同者，明顯增加術後感染失敗的風險 ($HR = 6.17$, $95\% CI = 3.16-13.22$, $P < 0.001$) (表三・一、三・二)。

表三・一、二階段切除翻修術後再感染之單變量 Cox 迴歸分析

變數	單變量模型分析結果		
	危險比	95% 信賴區間	p
單一非預期術中陽性培養 (1 個 UPIC)	1.011	0.258-1.644	0.32
單一 UPIC 且病原菌與第一階段手術相同	1.150	0.324-1.219	0.21
兩個 UPIC (≥ 2 個非預期術中陽性培養)	2.239	1.144-4.326	0.01*
兩個 UPIC 且病原菌與第一階段手術相同	4.311	2.715-14.212	$< 0.001^*$
UPIC 中具抗藥性之微生物	2.125	1.154-3.432	0.04*
因 UPIC 而使用之抗生素治療	1.423	0.321-1.253	0.41
因兩個 UPIC 而使用之抗生素治療	2.213	1.213-1.542	0.05*
真菌性人工關節周圍感染 (真菌性 PJI)	1.031	0.212-1.321	0.42
AORI 分類第 IIa 型骨缺損	1.211	0.214-2.134	0.42

UPIC：非預期術中陽性培養；AORI：Anderson 骨缺損分類 (Anderson Orthopaedic Research Institute)；星號標記表示具統計學上顯著差異 ($P < 0.05$)。*

表三・二、二階段切除翻修術後再感染之多變量 Cox 迴歸分析

多變量模型分析結果	

變數	危險比	95% 信賴區間	p
單一非預期術中陽性培養（1 個 UPIC）	1.413	0.079-2.576	0.43
單一 UPIC 且病原菌與第一階段手術相同	1.171	0.065-1.220	0.36
兩個 UPIC（≥2 個非預期術中陽性培養）	1.121	0.236-1.277	0.24
兩個 UPIC 且病原菌與第一階段手術相同	6.174	3.157-13.215	<0.001*
UPIC 中具抗藥性之微生物	1.101	0.387-2.362	0.33
因 UPIC 而使用之抗生素治療	1.105	0.411-1.233	0.21
因兩個 UPIC 而使用之抗生素治療	1.321	0.424-1.280	0.08
真菌性人工關節周圍感染（真菌性 PJI）	1.334	0.653-1.142	0.35
AORI 分類第 IIa 型骨缺損	1.199	0.117-2.131	0.23

UPIC：非預期術中陽性培養；AORI：Anderson 骨缺損分類（Anderson Orthopaedic Research Institute）；星號標記表示具統計學上顯著差異（ $P < 0.05$ ）。*

2.4 討論

本研究最重要的發現是：在二階段翻修術的再植入階段中，若出現多個非預期術中陽性培養（UPIC），病患的臨床結果顯著劣於僅出現單一 UPIC 或術中陰性培養（NIC）的病患。單一 UPIC 病患的臨床結果則與 NIC 病患類似，顯示單一 UPIC 的臨床意義可能有限。

二階段翻修術（2-stage resection arthroplasty）是治療人工關節周圍感染（PJI）的黃金標準。在進行第二階段手術前，徹底根除感染至關重要(30)。因此，在這種情況下出現 UPIC 可能會使外科醫師陷入兩難(22, 37, 42)。據我們所知，目前尚無研究探討在既往接受膝關節 PJI 二階段治療後，再次進行二階段翻修術的 UPIC 之臨床結果。

本研究發現，在推測感染已根除的情況下，二階段再植入手術時 UPIC 的發生率為 14%，高於其他研究報告無菌性翻修術患者中所記載的 6.8% 到 10.5%(37, 40, 43)。與其他研究一致(22, 40, 42)，我們納入了肉湯培養（broth cultures），因為其具有較高的特異性 (44)。值得注意的是，單一 UPIC 組（65.5%）與多個 UPIC 組（43.4%）皆存在 UPIC 的重要特徵。

在描述無菌性手術的研究中，首次翻修術中出現多個 UPIC (≥ 2 個) 的病患，更容易因相同病原菌導致後續的 PJI 失敗(37, 38, 40, 42)。我們在接受二階段翻修術的 PJI 病患中，也獲得相似的結果。單一 UPIC 組的兩年及五年存活率與 NIC 組相似。然而，多個 UPIC 組的無感染或無翻修存活率則顯著較低，且發生 PJI 的時間較短。無論後續的病原菌是否與第一階段手術 ($P=0.01$) 或 UPIC ($P=0.02$) 相同，多個 UPIC 患者的後續 PJI 發生率均高於單一 UPIC 患者。後續發生之 PJI，病原菌可能與第一階段手術 (38.5%) 或 UPIC (30.8%) 相同。與一般多個 UPIC 相比 ($HR=1.12, P=0.24$)，當多個 UPIC 的病原菌與第一階段手術相同時，即使根據目前 PJI 診斷標準屬於推定無菌性的情況，仍高度預測後續的感染失敗($HR=6.17, P<0.001$) (30-33)。

這可能解釋了我們的研究族群中多個 UPIC 組的高失敗率。多個 UPIC 的二階段再植入手術可能類似於單階段感染性翻修術 (single-stage resection arthroplasty)。在沒有難以治療的 PJI、不良骨質或軟組織條件、引流性竇道或多次翻修史的病患中，單階段手術的成功率與二階段手術相當(45-48)。經檢視單階段手術的治療規範與共識後(49)，專家們強烈建議在進行再植入前需更換新的手術器械及設備。然而，我們在移除骨水泥間隔物後並未更換或重新鋪設手術器械。在移除骨水泥間隔物與假體植入之間實施減少細菌負荷 (bioburden) 的策略，或可改善手術結果。

根據 MSIS 的 PJI 標準(30)，若沒有其他感染徵象，單一 UPIC 可能代表污染 (contamination)，在此情境下未必需要治療(36-38, 50)。在我們的研究中，41.4% 的單一 UPIC 病患接受了抗生素治療，其中 13.8% 接受了靜脈合併口服抗生素，27.6% 僅接受口服抗生素治療。相對而言，所有多個 UPIC 病患均接受靜脈合併口服抗生素治療，比例顯著高於單一 UPIC 病患 (分別為 $P=0.001$ 及 $P=0.002$)。即使積極使用抗生素治療，單變量分析中顯示多個 UPIC 患者的後續 PJI 風險仍較高 ($HR=2.21, P=0.05$)。然而，這項結果應謹慎解讀。若單一 UPIC 培養出具高毒力的病原菌，即使未符合 MSIS 標準，仍應懷疑真正感染存在，因此建議考慮

抗生素治療(51)。在具抗藥性微生物的 UPIC 中也獲得相似結果，後續 PJI 發生率顯著較高 (HR=2.13, P=0.04)。根據 MSIS 標準，關節液 alpha-defensin 的濃度檢測可能對 UPIC 及 NIC 的診斷有所幫助(51, 52)。

雖然 Milandt 等人基於丹麥髖關節置換術登錄資料 (Danish Hip Arthroplasty Register) 提出，單一 UPIC 在髖關節翻修術中可能提高再次翻修的風險(53)，其他研究則提供不同觀點。Neufeld 等人於 1,196 例無菌性髖關節翻修病例中，未發現單一 UPIC 病患後續出現相同病原菌的 PJI(38)。Barrack 等人在 692 例無菌性 TKA 翻修中，也未報告單一 UPIC 之後出現感染的情況(54)。考量我們的研究族群，無論病患接受的是感染性或無菌性翻修術，單一 UPIC 病例中使用抗生素治療之效益可能有限，且在污染的情況下不影響存活率(54, 55)。

2.5 研究限制

本研究存在一些潛在限制因素。由於研究採回溯性設計，因此相關的偏誤無法完全避免。此外，風險因子的鑑定參數受到可用資料的限制，目前尚無明確的術前篩檢策略及術後 PJI 治療共識，這些對於 PJI 的診斷與治療皆至關重要。此外，術後抗生素治療持續時間 (1 至 5 天) 依主治醫師判斷而有所差異，此變異性反映了臨床實務，但也突顯了建立標準治療規範的必要性，以確保病患照護的一致性。

總之，二階段再植入術有 14% 的病患出現 UPIC，整體而言兩年及五年存活率可接受。然而，單一與多個 UPIC 病患的臨床結果不同。多個 UPIC 病患的臨床結果較差且存活率較短，尤其當病原菌與第一階段手術相同時更為明顯。這些結果能為外科醫師在解釋與決定膝關節二階段翻修術治療策略時提供更多資訊。本研究亦強調術中培養管理的重要性，並建議制定標準化的處理規範以改善手術結果。未來仍需進一步研究，以探索對 UPIC 病患的最佳治療策略，提升臨床實務及病患照護品質。

本研究刊登於 *Journal of Arthroplasty* (2025 Mar;40(3):765-772) 圖片及表格
均引用自此篇期刊 (56) (doi: 10.1016/j.arth.2024.08.049)

第三章

以含萬古黴素骨水泥間隔物治療合併腎功能不全

之革蘭氏陽性菌人工關節周圍感染患者

於二階段切除翻修術中的安全性

3.1 背景

全球範圍內人工關節置換手術的需求逐漸攀升(57)。在臺灣，從 1998 年至 2009 年間，初次接受全膝關節置換術（TKA）和全髖關節置換術（THA）的手術人數分別增加了 99.1%和 11.3%(58)。人工關節周圍感染（PJI）是導致人工關節置換術後失敗的主要原因(59)，也成為當前亟需面對的重要議題。人工關節周圍感染（PJI）被定義為涉及關節假體與周圍組織的感染，其治療策略也多樣化(2)。其中，二階段切除翻修術（TSA）仍是目前根除感染的一個常見且有效的方法，在許多研究中均呈現較高的成功率(60)。二階段手術的第一階段包括假體移除及徹底的清創手術，而抗生素骨水泥間隔物（ALBC）的發展，提供了局部釋放抗生素的管道，於階段式翻修術中扮演著重要角色。利用骨水泥局部投遞抗生素，目前仍廣泛應用於人工關節置換術後的深部感染控制(61)。

抗生素骨水泥（ALBC）能在局部關節處達到高濃度的抗生素濃度，同時降低外周循環中的藥物濃度，因此能以最高的抗生素劑量殺死病原微生物，又能將全身毒性風險降至最低，例如聽力損傷、急性腎損傷（acute kidney injury, AKI）和過敏反應(62)。然而，目前有關 ALBC 間隔物對全身影響的證據仍相當有限，尤其是在腎功能不全（renal insufficiency, RI）患者中更是如此。過去文獻曾報告過少數個案，在使用高劑量抗生素骨水泥後出現急性腎損傷的情形(63, 64)。而以往的研究在骨水泥間隔物及靜脈注射抗生素療程中採用了相同的抗生素配方 (65)，因此難以明確區別究竟系統性影響是來自骨水泥本身，還是來自靜脈注射。這種不確定性可能導致臨床上較難針對潛在的腎臟毒性風險進行調整。當局部抗生素

釋放超過身體系統性的清除能力時，可能引發全身性毒性反應，這也使我們必須考量是否有必要針對腎功能不全患者進行劑量調整。

本研究的主要目的即是確認在合併腎功能不全的患者中，使用含萬古黴素（vancomycin）的骨水泥間隔物，搭配不同的靜脈注射抗生素治療時的安全性。因此，我們的研究假設認為：患者血液與關節液中的萬古黴素濃度與其腎功能之間並無顯著的相關性。此外，本研究的次要目的則是評估這些患者於二階段切除翻修術後，再植入階段的臨床結果。

3.2 研究方法與材料

3.2.1 資料來源

本研究為一回溯性研究，針對 2012 年至 2017 年間於本院接受二階段切除翻修術的所有人工關節周圍感染（PJI）病患進行分析。研究的主要目的是探討病患共病情形、估計腎絲球過濾率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）、骨水泥間隔物（ALBC spacer）內所含萬古黴素（vancomycin）劑量，以及在至少五年追蹤期間病患關節液與血液中萬古黴素濃度之間的相關性。術後一年內無法追蹤的病患，除非失訪原因為死亡（已納入存活分析考量）、後續非感染性翻修（同樣納入存活分析考量），或發生人工關節周圍感染（作為研究終點），否則均予以排除。所有受試病患皆已提供知情同意書，本研究亦已通過本院人體試驗委員會審核（IRB 核准編號：201601034B0）。

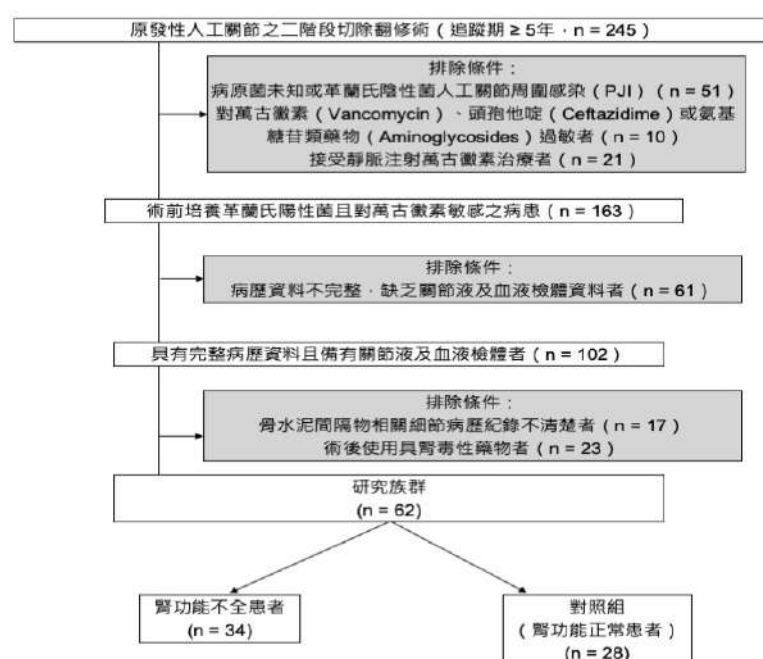
3.2.2 研究族群

在本研究中，我們分析了所有初次接受原發性人工關節置換術後發生人工關節周圍感染（PJI）且追蹤期達五年以上的病患（共計 245 例）。其中，有 163 名病患符合術前培養結果為革蘭氏陽性菌且對萬古黴素具敏感性的納入標準。從這些病患中，有 102 名患者擁有完整的病歷紀錄，包括關節液與血液中萬古黴素濃度的檢測資料。我們利用修正飲食對腎病研究（Modification of Diet in Renal Disease, MDRD）血清肌酐標準化公式（MDRD-s-GFR），計算並評估術前估計腎絲球過濾率（eGFR）以進行病患分類。

病患若符合下列任一條件，則予以排除：

- 病原菌未知或革蘭氏陰性菌感染的 PJI 患者 (n=51)
- 已知對萬古黴素、頭孢他啶或氨基糖苷類藥物過敏者 (n=10)
- 接受靜脈注射萬古黴素治療，可能影響血液萬古黴素濃度測量結果者 (n=21)
- 病歷資料不完整，例如缺乏關節液或血液檢體相關資料者 (n=61)
- 骨水泥間隔物相關資訊或抗生素治療細節不明確者 (n=17)
- 術後使用具腎毒性藥物，例如非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs) 者 (n=23)

在經過上述排除條件後，最終納入分析的病患共 62 人。此群患者具備完整紀錄與標準化治療方式，能可靠地評估萬古黴素的藥動學表現與臨床結果（圖四）。



圖四、參與者選擇流程圖

3.2.3 暴露因子

根據本研究之假設，即「患者血液與關節液中的抗生素濃度與其腎功能之間不存在顯著相關性」，因此我們收集並分析腎功能不全 (RI) 患者的相關資料。

為此，我們將這些病患與術前腎功能正常的對照組患者進行比較，並確保兩組病患在臨床條件上相似。

在研究結果定義方面，感染引起的假體失敗（infection-induced implant failure）被定義為再植入手術後發生任何需要抗生素治療或因人工關節周圍感染（PJI）而進行再次手術翻修之情形。此外，我們也詳細記錄了後續無菌性翻修的情形，探討其發生原因以及與初次翻修術之間的間隔時間。

3.2.4 手術期管理及微生物檢驗評估

在再植入手術前，每位病患皆接受臨床上人工關節周圍感染（PJI）之評估，包括血清 C 反應蛋白（CRP）濃度測定與紅血球沉降速率（ESR）檢查。此外，在再植入手術前亦例行性地進行關節液抽吸檢查，以評估關節腔內是否存在殘餘感染。於再植入手術時，移除骨水泥間隔物（spacer）後會收集三個獨立的微生物培養檢體，包括組織與液體抽吸物。檢體的類型（例如：拭子、液體抽吸物或組織）與數量皆標準化，以確保所有患者之間的一致性。每個檢體中所鑑定的微生物種類、檢體類型、來源（如拭子、液體抽吸物、組織或假體周圍位置）以及其抗生素敏感性，皆詳細地記錄於病歷中。

術後，病患皆接受預防性抗生素治療（通常使用頭孢唑林 [Ancef, cefazolin]；若病患有藥物過敏情況則改用克林黴素 [clindamycin]）。根據本院二階段手術標準流程，術後並未常規使用延長性的預防性抗生素療程。

感染引起的假體失敗（infection-induced implant failure）定義為再植入手術後出現需要使用抗生素治療或進行 PJI 相關之再次手術翻修。此外，也詳細記錄了後續因非感染因素進行翻修手術的細節，包括翻修原因與距離首次翻修手術的間隔時間。病患的最終追蹤時間點定義為電子病歷系統中記錄的最新臨床資料更新日期，但若病患先前已發生 PJI、接受非感染性翻修或死亡，則以該事件之發生日為最終追蹤日期。

3.2.5 研究結果之評估指標

術後所有於骨水泥間隔物置入 90 天內所測量的血清肌酐（serum creatinine）

數值，皆納入分析作為腎功能的指標。在這段期間內所記錄的最高肌酐值，將用來判定病患是否存在腎功能下降的情形。此特定的追蹤期間設定，是為了評估任何可能的術後腎功能損傷或變化。此方法亦與過去研究一致，因先前文獻曾報告骨水泥間隔物中治療性抗生素釋放可持續超過術後三個月之久(66, 67)。

在病患住院期間，也會每天測量血清與關節液中的萬古黴素濃度。此外，我們亦記錄病患的基本資料及臨床特徵，包括年齡、性別、種族、身體質量指數(BMI)與糖尿病狀態。同時也記錄造成慢性腎功能不全(RI)的原因。我們計算並記錄每天萬古黴素濃度超過 15 mg/L 之病患比例，該濃度值係根據既往研究指出可能增加腎毒性的風險閾值(68-70)。

關節液與血液中的萬古黴素濃度檢測，是使用 Siemens Vista 分析儀，結合微粒增強免疫濁度抑制分析法 (Particle-Enhanced Turbidimetric Inhibition Immunoassay, PETINA) 進行測量。此方法所能檢測出的萬古黴素最低濃度為 $0.6 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$ 。

3.2.6 統計方法

本研究的追蹤期介於 1834 至 3156 天之間，定義為自第一次切除翻修術（第一階段手術）日起至研究結束日（2017 年 12 月 31 日）為止。資料分析方面，針對呈現常態分佈之連續變項，使用變異數分析 (Analysis of Variance, ANOVA) 進行比較；而對於未符合常態分佈的變項，則採用克-瓦二氏檢定 (Kruskal-Wallis test) 進行分析。分類變項之間的關係，則視情況選擇使用卡方檢定 (Chi-square test) 或費雪精確檢定 (Fisher's exact test)。

為了探討可能導致血中萬古黴素濃度升高的相關風險因子，我們首先使用單變量 Cox 迴歸分析 (univariate Cox regression model) 進行評估。在單變量分析中具統計顯著性 ($p < 0.1$) 的因子，接著會進一步納入多變量 Cox 迴歸模型 (multivariable analysis) 中，以找出潛在的獨立風險因子。只有當單變量分析中的顯著水準低於 0.1 時，才會進一步進行多變量分析。

以人工關節周圍感染 (PJI) 作為事件終點，我們使用 Kaplan - Meier 方法計

算無感染存活率，並報告 95% 信賴區間 (95% confidence intervals, CIs)。病患若在術後一年後出現死亡、非感染因素再次翻修手術或失訪的情況，則予以截尾 (censoring)。研究所得的結果，亦透過多重比較檢定 (multiple comparison tests) 進行驗證。所有資料處理與統計分析皆透過 IBM SPSS 統計軟體第 20 版 (IBM Statistical Package for the Social Sciences, version 20.0, IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) 執行完成。

3.3 結果

本研究共納入 62 位人工關節周圍感染 (PJI) 的患者，其中 40 位接受全膝關節置換術 (TKA)，22 位接受全髋關節置換術 (THA)。病患的平均年齡為 68.77 歲，其中 58% 為男性。所有患者皆接受可活動式抗生素骨水泥間隔物 (ALBC spacer) 治療。患者的基本資料與臨床特徵概述詳見表四。

表四、腎功能不全組與對照組之病患基本資料與臨床特徵比較

變數	Renal insufficiency (n=34)	Control (n=28)	P
男性 / 女性	24 / 10	12 / 16	.119
年齡 (範圍)	68.35 years (60-78)	69.29 years (33-84)	.838
身體質量指數 (BMI) (範圍)	26.35 kg/m ² (21.0-30.1)	27.71 kg/m ² (15.0-39.1)	.491
美國麻醉醫學會 (ASA) 分級 (I / II / III)	0/14/20	0/16/12	.882
白蛋白濃度 (標準差, SD)	2.64 (0.33)	3.43 (0.30)	.001<.05*
糖化血色素 (HbA1c) 濃度 (標準差, SD)	7.2 (1.93)	8.3 (1.43)	.829
Charlson 共病指數 (範圍)	1.92 (1-9)	1.52 (1-9)	.163
估計腎絲球過濾率 eGFR [MDRD 公式] (標準差, SD)	58.17 (19.70)	121.74 (13.49)	.001<.05*
相關共病症 (%)	24 (70.6)	30 (71.4)	.979
中風 (%)	6 (18.64)	6 (21.43)	1.00
高血壓 (%)	22 (64.70)	16 (57.14)	0.72
糖尿病 (%)	24 (70.59)	12 (42.86)	0.16
糖化血色素 (HbA1c) 控制不良 (≥9) (%)	2 (5.88)	2 (7.14)	1.00

冠狀動脈疾病 (%)	4 (11.76)	0 (0)	0.49
周邊動脈阻塞疾病 (PAOD) (%)	4 (11.76)	4 (14.29)	1.00
肝硬化 (%)	2 (5.88)	6 (21.43)	0.30
慢性阻塞性肺疾病 (%)	4 (11.76)	4 (14.29)	1.00
類風濕性關節炎 (%)	0 (0)	6 (21.43)	0.08
全身性紅斑狼瘡 (%)	2 (5.88)	4 (14.29)	0.58
類固醇使用 (%)	0 (0)	4 (14.29)	0.20
惡性腫瘤病史 (%)	4 (11.76)	2 (7.14)	1.00
受感染的關節部位			0.26
膝關節 (%)	18	22	
髖關節 (%)	16	6	
骨水泥間隔物之抗生素配方			
每包 PMMA 含萬古黴素 4 公克	34	28	
骨水泥間隔物重量 (毫克) (標準差, SD)	106.18 (18.81)	117.64 (18.11)	.10
血清萬古黴素濃度 (mg/L) (標準差, SD)	1.52 (1.17)	< 0.6 (0)	.00<.05*
關節液萬古黴素濃度 (mg/L) (標準差, SD)	238.07 (20.92)	221.27 (38.71)	.16

*HbA1c：糖化血色素；eGFR：估計腎絲球過濾率；MDRD：修正飲食對腎病研究 (Modification of Diet in Renal Disease)；PAOD：周邊動脈阻塞疾病；PMMA：聚甲基丙烯酸甲酯 (俗稱骨水泥)；SD：標準差。表示組間具有顯著差異；星號標記表示感染組與非感染組之間存在統計學上顯著差異 ($P < 0.05$)

在整個 8 小時的治療期間內，皆測量並記錄患者血清與關節液中的萬古黴素平均濃度 (見表五)。此外，表六・一、六・二則呈現不同腎功能分層 ($eGFR > 90$ 、 $60 < eGFR \leq 90$ 、 $40 < eGFR \leq 60$ 、 $20 < eGFR \leq 40$) 與其血清及關節液萬古黴素平均濃度之間的相關性，以及骨水泥間隔物中萬古黴素的實際使用量。合併腎功能不全 (RI) 患者與正常腎功能患者之血清及關節液中萬古黴素濃度分別顯示於圖五及圖六。結果顯示，合併腎功能不全 (RI) 的患者血清萬古黴素濃度較高 (濃度範圍：1.23 至 5.43 mg/L)。

表五、血清與關節液之萬古黴素濃度

	血清萬古黴素濃度 (mg/L)，平均值 (標準差, SD)	關節液萬古黴素濃度 (mg/L)，平均值 (標準差, SD)
術後 1 小時	4.32 (3.21)	243 (18.26)

術後 8 小時	4.21 (2.41)	238 (20.04)
術後 16 小時	2.12 (1.28)	221 (11.21)
術後 24 小時	1.11 (0.26)	210 (22.31)
術後 32 小時	0.34 (0.19)	208 (13.32)
術後 40 小時	< 0.2 0	198 (26.42)
術後 48 小時	< 0.2 0	201 (12.32)

SD：標準差（standard deviation）

表六・一、依據估計腎絲球過濾率（eGFR, MDRD 公式）分層之血清與關節液萬古黴素濃度

估計腎絲球過濾率（eGFR） （mL/min/1.73 m ² ）	20 < eGFR ≤ 40 (n = 8)		40 < eGFR ≤ 60 (n = 13)	
骨水泥間隔物萬古黴素含量（克），平均值 （標準差，SD）	10.11 (3.21)		9.93 (1.92)	
萬古黴素濃度（mg/L），平均值 （標準差，SD）	血清	關節液	血清	關節液
術後 1 小時	4.51 (3.12)	245 (18.12)	3.31 (2.32)	240 (20.11)
術後 8 小時	2.12 (2.41)	225 (12.32)	2.12 (2.11)	218 (18.72)
術後 16 小時	1.87 (1.22)	250 (13.21)	1.92 (1.32)	243 (13.21)
術後 24 小時	1.11 (0.28)	240 (12.22)	1.12 (3.12)	230 (29.32)
術後 32 小時	1.02 (0.11)	235 (32.11)	1.01 (3.22)	223 (22.93)
術後 40 小時	1.18 (0.12)	195 (21.22)	1.14 (2.18)	190 (24.62)
術後 48 小時	1.75 (0.21)	210 (22.09)	0.98 (2.21)	203 (17.54)
術後 56 小時	1.63 (0.22)	185 (21.31)	0.92 (1.32)	180 (12.31)

eGFR：估計腎絲球過濾率；MDRD：修正飲食對腎病研究（Modification of Diet in Renal Disease）；

SD：標準差（standard deviation）

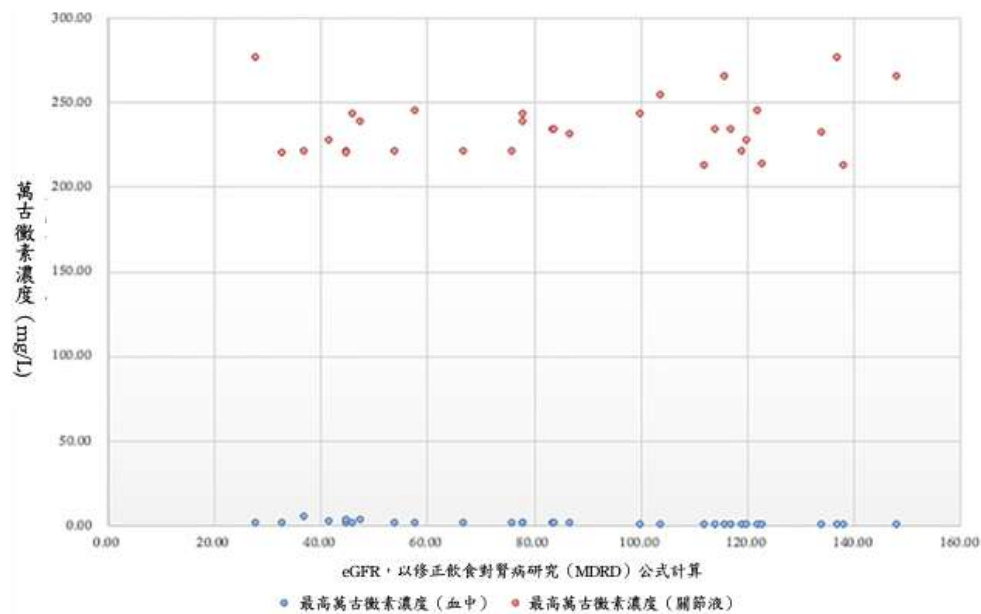
表六・二、依據估計腎絲球過濾率（eGFR, MDRD 公式）分層之血清與關節液萬古黴素濃度

估計腎絲球過濾率（eGFR） （mL/min/1.73 m ² ）	60 < eGFR ≤ 90 (n = 13)		> 90 (n = 28)	
骨水泥間隔物萬古黴素含量（克），平均值 （標準差，SD）	11.02 (2.01)		10.78 (1.82)	
萬古黴素濃度（mg/L），平均值 （標準差，SD）	血清	關節液	血清	關節液
術後 1 小時	1.12 (1.23)	245 (28.12)	1.32 (1.31)	253 (19.32)
術後 8 小時	1.01 (2.31)	234 (12.32)	1.21 (1.22)	221 (14.24)

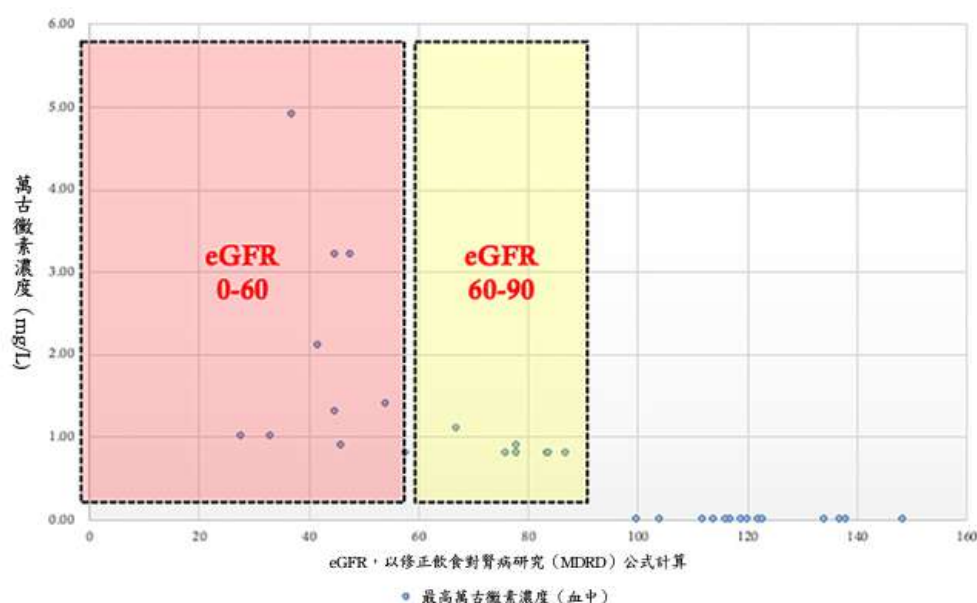
術後 16 小時	1.01 (2.22)	221 (22.12)	1.12 (1.12)	233 (16.62)
術後 24 小時	1.00 (4.32)	201 (12.38)	0.81 (0.13)	209 (22.67)
術後 32 小時	<0.2 (0)	200 (16.23)	< 0.2	201 (11.22)
術後 40 小時	<0.2 (0)	187 (22.32)	< 0.2	185 (26.23)
術後 48 小時	<0.2 (0)	190 (19.21)	< 0.2	194 (13.56)
術後 56 小時	<0.2 (0)	193 (16.78)	< 0.2	192 (22.12)

eGFR：估計腎絲球過濾率；MDRD：修正飲食對腎病研究（Modification of Diet in Renal Disease）；

SD：標準差（standard deviation）



圖五、血液與關節液中萬古黴素濃度與估計腎絲球過濾率的相關性：橫軸代表使用修正飲食對腎病研究（Modification of Diet in Renal Disease, MDRD）公式計算之估計腎絲球過濾率（eGFR）；縱軸則表示抗生素萬古黴素（vancomycin）的濃度。每一對紅色與藍色的點代表單一位病患，其中藍色的點表示血液中的濃度，紅色的點則表示關節液中的濃度。本圖顯示關節液中之萬古黴素濃度顯著較高，且足以有效治療人工關節周圍感染（PJI），此結果與我們先前對抗生素模型的認知相符。



圖六、血液中萬古黴素濃度與估計腎絲球過濾率的相關性：橫軸表示透過修正飲食對腎病研究公式（Modification of Diet in Renal Disease, MDRD）計算之估計腎絲球過濾率（eGFR）；縱軸則為血液中抗生素萬古黴素（vancomycin）的濃度。本圖顯示當病患的 eGFR 低於 90 mL/min/1.73 m²時，其血液中的萬古黴素濃度較高。此外，當 eGFR 數值越低，測得的萬古黴素濃度也有升高的趨勢。儘管如此，這些濃度仍明顯低於可能導致腎毒性的濃度水平。

此外，我們進一步進行迴歸分析，以確定病患特徵與治療相關變數與血清中抗生素濃度之間的關聯。分析結果詳見表七，顯示 eGFR 與血清萬古黴素濃度之間存在負相關（迴歸係數 -3.612，95%信賴區間為 -8.543 至 -2.753， $p < 0.001$ ）。

表七、術前、術中及術後變項與血清抗生素濃度之相關係數分析

	較高血清萬古黴素濃度 (> 0.2 mg/L)，平均值 (標準差，SD)	p
男性	0.823 (0.113 to 2.312)	0.261
白蛋白濃度	-2.345 (-3.212 to -0.563)	0.132
估計腎絲球過濾率 (eGFR, MDRD 公式)	-3.612 (-8.543 to -2.753)	< 0.001
糖尿病	0.913 (0.534 to 3.211)	0.321
肝硬化	1.321 (0.533 to 2.123)	0.134
類風濕性關節炎	0.134 (0.111 to 2.144)	0.532
感染關節部位 (髖關節)	1.212 (0.871 to 3.121)	0.342
骨水泥間隔物重量	1.013 (0.211 to 4.111)	0.128
骨水泥間隔物內萬古黴素含量	1.312 (0.132 to 2.331)	0.323

MDRD：修正飲食對腎病研究（Modification of Diet in Renal Disease）；SD：標準差（standard deviation）

表八則呈現了依照腎功能分類之不同群組（ $20 < \text{eGFR} \leq 40$, $n=8$ ； $40 < \text{eGFR} \leq 60$, $n=13$ ； $60 < \text{eGFR} \leq 90$, $n=13$ ）以及對照組（ $\text{eGFR} > 90$, $n=28$ ）在再植入手術後的微生物分布與後續臨床結果。微生物的鑑定結果在各腎功能群組間並無顯著差異，各組的痤瘡丙酸桿菌（*C. acnes*）、耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）、甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌（MSSE）、耐甲氧西林金黃色葡萄球菌（MRSA）、甲氧西林敏感性金黃色葡萄球菌（MSSA）、鏈球菌屬、腸球菌屬及梭菌屬等病原菌的比例分布相似。這表示腎功能狀態並未顯著影響再植入階段出現的病原菌種類。

表八、腎功能不全之次族群分析：再植入手術後微生物鑑定及臨床結果

變數	腎功能不全組			對照組 (n = 28)	p
	20 < eGFR <= 40 (n = 8)	40 < eGFR <= 60 (n = 13)	60 < eGFR <= 90 (n = 13)		
再植入手術之微生物鑑定					
痤瘡丙酸桿菌 (<i>C. acnes</i>) (%)	1 (12.5)	2 (15.38)	1 (7.69)	3 (10.71)	0.611
耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE) (%)	1 (12.5)	1 (7.69)	1 (7.69)	3 (10.71)	0.511
甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌 (MSSE) (%)	1 (12.5)	2 (15.38)	3 (23.1)	4 (14.29)	0.234
耐甲氧西林金黃色葡萄球菌 (MRSA) (%)	3 (37.5)	1 (7.69)	0	4 (14.29)	
甲氧西林敏感性金黃色葡萄球菌 (MSSA) (%)	1 (12.5)	3 (23.1)	0	3 (10.71)	
鏈球菌屬 (%)	1 (12.5)	2 (15.38)	1 (7.69)	2 (7.14)	0.512
腸球菌屬 (%)	1 (12.5)	1 (7.69)	0	2 (7.14)	
梭菌屬 (%)	0	1 (7.69)	1 (7.69)	1 (3.57)	
臨床結果					

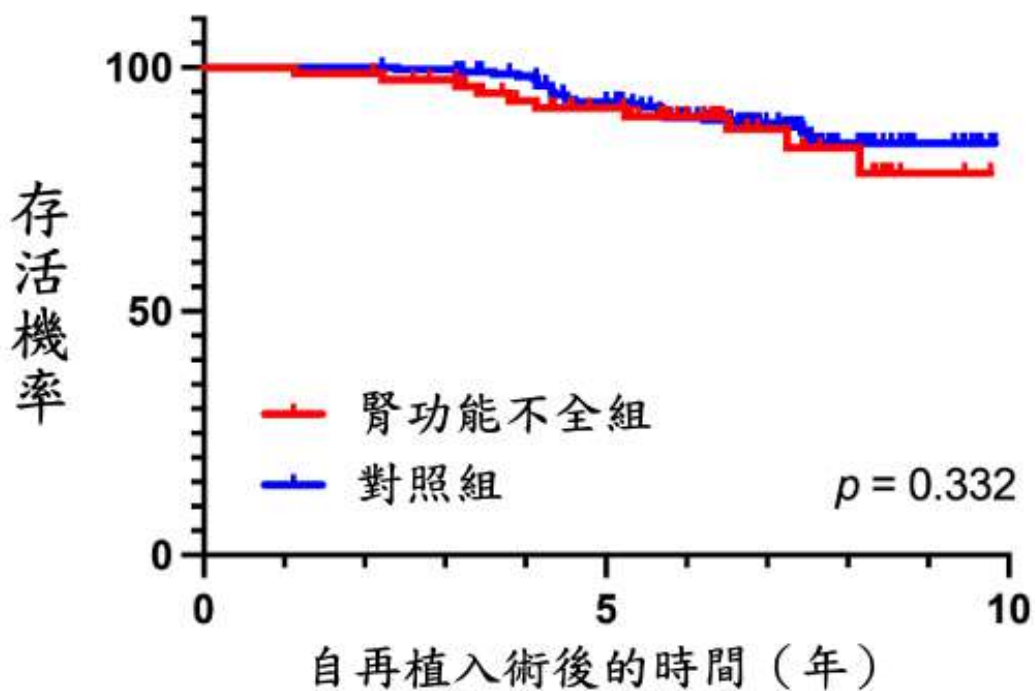
後續發生人工關節感染 (PJI) (%)	1 (12.5)	1 (7.69)	2 (15.38)	4 (14.28)	0.547
病原菌與第一階段手術相同 (%)	1 (12.5)	1 (7.69)	0	2 (7.14)	
發生 PJI 之時間 (年, 範圍)	3.12 (2.00-4.21)	2.31 (2.05-3.15)	3.56 (3.01-9.00)	1.58 (0.50-4.50)	0.687
後續無菌性翻修					
不穩定性 (%)	1 (12.5)	0	0	0 (0)	
關節僵硬 (%)	0	1 (7.69)	0	1 (3.57)	
無菌性鬆脫 (%)	0	0	1 (7.69)	1 (3.57)	
發生無菌性翻修之時間 (年, 範圍)			4.80 (3.50-6.10)	5.21(3.23-6.23)	

C. acnes：痤瘡丙酸桿菌 (Cutibacterium acnes)；MRSE：耐甲氧西林表皮葡萄球菌；MSSE：甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌；MRSA：耐甲氧西林金黃色葡萄球菌；MSSA：甲氧西林敏感性金黃色葡萄球菌；PJI：人工關節周圍感染 (periprosthetic joint infection)

在臨床結果指標方面，後續再次發生 PJI 的比例，在腎功能不全組為 11.76%，對照組稍高為 14.28%，但此差異未達統計學顯著性 ($p = 0.345$)。後續發生的 PJI 病例中，病原菌與第一階段手術時所鑑定的病原菌相同的比例，在兩組間亦相似（腎功能不全組為 5.88%，對照組為 7.14%， $p = 0.436$ ）。另外，腎功能不全組後續發生 PJI 的中位時間較長，為 3.48 年，而對照組則為 1.58 年，但此差異同樣未達統計學顯著性 ($p = 0.529$)。

此外，我們也記錄了後續因關節不穩定、關節僵硬及無菌性鬆脫等原因所進行的非感染性翻修手術；然而，兩組之間在翻修手術的發生率及發生時間方面均無顯著差異。

圖七展示了腎功能不全組 (RI) 與對照組的無感染存活率 (infection-free survival rates)。儘管腎功能不全對臨床管理造成挑戰，結果顯示 RI 組與對照組之間在無感染存活率方面並無顯著差異，這意味著現有的管理策略對於兩種情況皆為有效。



圖七、腎功能不全組 (RI) 與對照組之無再感染存活曲線比較。*表示 p 值 < 0.05 ，具有統計學顯著差異

3.4 討論

為治療合併腎功能不全患者之慢性人工關節周圍感染 (PJI)，使用抗生素骨水泥 (ALBC) 間隔物時，其抗生素用量應進行調整，以減少可能的全身性副作用。已有數篇研究指出，二階段切除翻修術是治療 PJI 常用的方式，而 ALBC 間隔物在根除感染方面具有良好的成效(71-73)。然而，在腎功能不全 (RI) 患者中，使用 ALBC 間隔物的系統安全性仍存在疑問(25, 74)。雖然有研究指出使用高劑量 ALBC 後，血液中可測得抗生素濃度(75, 76)，但由於骨水泥用量、間隔物類型與系統性抗生素的選擇皆未有統一標準，實際上 ALBC 間隔物對全身性的影響仍未明確(77)。

本研究直接測量了系統性抗生素吸收量，以評估 ALBC 間隔物所釋放之高局部抗生素濃度對腎功能不全患者的安全性。我們發現，第一階段手術使用萬古黴素 ALBC 間隔物後，系統可測得萬古黴素濃度，即便是在 RI 患者中，這些濃度

仍遠低於腎毒性的標準。此結果顯示，在此類病患中使用含萬古黴素 ALBC 間隔物似乎是安全的。此外，本研究結果顯示腎功能不全組與對照組在無感染存活率、非感染性翻修率及細菌種類上，並無統計學上顯著差異，但此結果仍需謹慎解讀，因為本研究樣本數有限，無法就 RI 患者長期使用二階段翻修術的臨床結果作出明確結論。

此外，我們也觀察到系統性萬古黴素濃度與 eGFR 呈負相關，這引發了在 RI 患者中使用 ALBC 間隔物之擔憂。部分研究指出血液中較高的抗生素濃度可能增加腎功能損害的嚴重程度(64)；然而，本研究及其他臨床試驗的結果則顯示，ALBC 間隔物釋放的抗生素之最大血漿濃度遠低於有毒濃度範圍(78-80)。為進一步探討骨水泥間隔物中萬古黴素用量對系統及局部抗生素濃度的影響，我們依據每位患者所使用骨水泥重量，按每包骨水泥 40 克添加萬古黴素 4 克的固定比例，計算出每位病患骨水泥間隔物中萬古黴素的總含量。我們的分析顯示，儘管血清萬古黴素濃度與 eGFR 呈負相關（表示腎功能較差患者的系統性吸收較高），但關節液中萬古黴素濃度在所有 eGFR 分組中皆維持一致的高濃度，變異性極小。有趣的是，骨水泥中萬古黴素總含量與血清或關節液中的萬古黴素濃度並無顯著相關性。此結果意味著，系統及局部的萬古黴素濃度主要受患者個體因素（如腎功能）所影響，而非單純取決於間隔物中萬古黴素的總添加量。這些結果強調了在不同腎功能患者中使用含萬古黴素的 ALBC 間隔物之安全性，並凸顯出在評估抗生素藥物動力學時，需著重考慮患者的個別特徵。

雖然腎功能不全組與對照組在無感染存活率、非感染性翻修率及細菌分布方面並無顯著差異，但本研究在樣本量與研究設計上的限制仍需特別注意。儘管仍需關注腎功能不全可能削弱患者免疫系統及改變預防或治療用抗生素之藥物動力學(81)，但我們的研究結果指出，在本次研究族群中，這些因素對感染控制未造成顯著影響。

兩組之間重疊的無感染存活曲線（圖七）顯示了類似的趨勢，但此觀察結果僅能作為假設生成之依據，而非定論。這進一步凸顯未來需要更大樣本、更長追

蹤期的研究，以更深入了解腎功能不全與感染結果之間的交互作用。

此外，兩組病患在非感染性翻修率方面無顯著差異，支持腎功能不全本身並不會直接導致機械性失敗或非感染性併發症而需要手術翻修的觀點。這項發現也呼應了完善的術前計劃及手術技巧在確保所有病患（無論腎功能狀態）獲得成功結果之重要性。

再者，本研究中兩組患者的微生物分布特徵相似，並無特定細菌種類明顯偏向任一組。此病原菌分布的相似性顯示腎功能不全並不會顯著影響 PJI 感染菌株的種類，因此也支持在這類患者中使用標準抗生素治療方案。

儘管高劑量 ALBC 間隔物治療 PJI 展現了良好的療效，但仍需考量一些本研究未測量的潛在風險及疑慮。有證據指出，高劑量 ALBC 間隔物所釋放的系統性抗生素吸收可持續超過 8 週(65)，因此，在此期間內腎功能波動情形應予以評估。此外，其他可能增加腎臟風險之因子，如免疫抑制、肥胖、男性、腎損傷病史及癌症病史等亦須納入考量(82)。

綜上所述，高劑量 ALBC 間隔物治療對於根除感染有其益處，其局部關節內濃度高且系統濃度雖顯著但未達腎毒性水準。然而，在決定是否使用此方式時，其他因素如感染發生時間、關節狀況、病原菌毒力、患者因素（如年齡、健康狀態及免疫狀態）及患者偏好等皆應列入考量(83)。本研究為腎功能不全患者使用高劑量 ALBC 間隔物治療之安全性提供了重要資訊，但樣本數有限為其主要限制。此外，對於 RI 患者治療 PJI 的其他替代方案（例如不易量化的脫水狀態）之風險與效益，仍有待進一步評估。這些研究成果可作為臨床實務中，評估不同 PJI 治療方案之安全性與有效性的綜合參考依據。

3.5 研究限制

本研究在探討含萬古黴素骨水泥間隔物用於治療合併腎功能不全之革蘭氏陽性菌人工關節周圍感染患者的安全性時，仍存在一些潛在限制因素。首先，本研究為單一機構之回溯性設計，可能存在潛在的資料偏誤與選擇偏差，結果推廣

性較受限。其次，納入病例數量相對有限，可能影響統計分析的效力，尤其是在細分不同腎功能不全程度之亞族群分析時更為明顯。此外，本研究並未進行長期且系統化的腎功能追蹤，無法完全排除潛在的慢性或延遲性腎功能損害。此外，由於臨床實務中術後抗生素治療時長與選擇受到主治醫師主觀判斷，未能完全統一標準化，也可能影響研究結果的一致性與可重複性。因此，未來仍需大規模且前瞻性的研究，並建議標準化術後治療與監測方案，以進一步確認含萬古黴素骨水泥間隔物在此類患者群體中的長期安全性與臨床療效。

本研究刊登於 *BMC Musculoskelet Disord* **26**, 65 (2025)。圖片及表格均引用自此篇期刊 (84)(doi.org/10.1186/s12891-025-08324-5)。

第四章

重新思考重複二階段膝關節交換性翻修術：臨床結果、風險及治療決策之探討

4.1 背景

在美國，治療慢性人工關節周圍感染（PJI）的黃金標準為二階段切除翻修術（TSA）(85, 86)。過去文獻報告此手術的成功存活率介於 60% 到 90% 之間(87-89)，並指出導致治療失敗的危險因子有多項，包括宿主因素及微生物學因素(90, 91)。若二階段翻修術後未能成功控制或根除感染，可能導致臨床結果不佳，例如必須延長抗生素治療時間、多次手術而缺乏明確預後，特別是過去的研究已指出此類情形更可能增加病患的死亡率(92, 93)。

儘管面臨上述挑戰，目前針對二階段翻修術失敗後再次發生感染的治療方式仍未有普遍接受的共識。現有可能的治療方式包括清創手術合併抗生素治療並保留植入物（DAIR），或再次進行單階段或二階段切除翻修術(94-96)。然而，目前有關於針對首次二階段翻修術後失敗病例之後續治療成效的資料相當有限(26, 27)，尤其是對於首次二階段翻修術後再度失敗或反覆感染病例之後續治療結果更為缺乏。

本研究旨在探討首次二階段膝關節翻修術失敗後，再次進行二階段翻修術之臨床結果，並期望能找出導致患者不適合進行第二階段再植入手術的相關風險因子，以及術後再次發生感染的高風險患者特徵。此外，我們也希望評估在首次二階段切除翻修術未成功的患者中，接受重複二階段翻修手術後的長期臨床結果。

4.2 研究方法與材料

4.2.1 研究族群

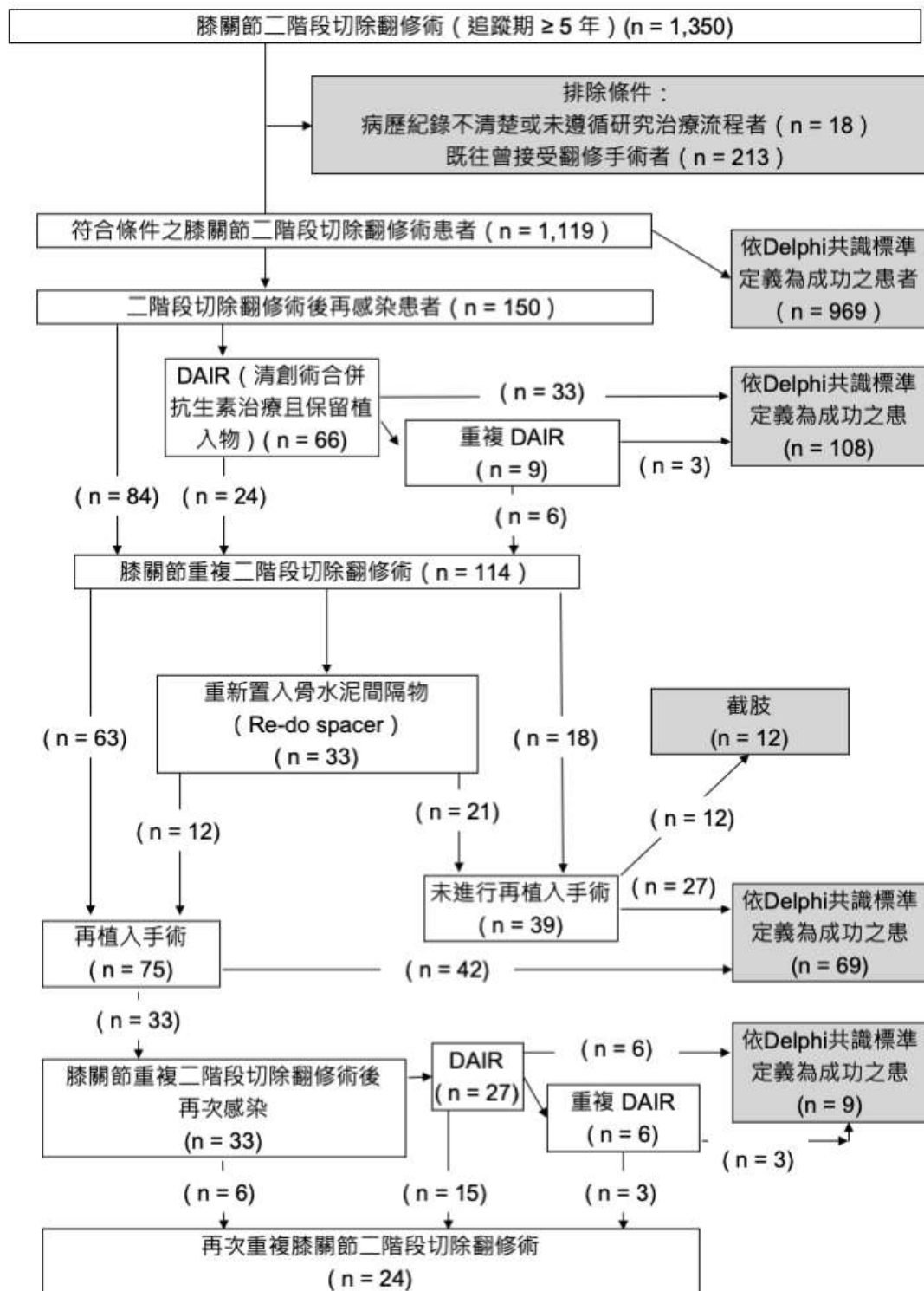
在開始此回溯性世代研究（retrospective cohort study）之前，我們已取得本院人體試驗委員會（倫理委員會）的核准。本研究的納入標準為：病患須於本院

接受完整的二階段交換性翻修術(TSA)治療慢性膝關節人工關節周圍感染(PJI), 且之後根據 2011 年肌肉骨骼感染學會(Musculoskeletal Infection Society, MSIS) 制定的診斷標準(97), 再次於同一關節診斷為 PJI, 並於 2010 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日期間再次於本院接受延遲再植入的二階段 EA, 且追蹤時間至少達 5 年以上。此外, 若患者在未滿 5 年內即接受再次翻修手術或死亡者, 亦被納入本研究中(98)。有骨腫瘤切除手術後續併發感染史的患者則被排除於本研究之外。

透過本院的人工關節登錄系統, 我們確認了在 2010 年 1 月至 2018 年 12 月間, 總共有 1,351 名慢性膝關節 PJI 患者首次接受 TSA 治療。在排除 18 名病歷不完整或未遵守治療流程的病患, 以及 213 名曾經接受其他翻修手術的病患後, 共有 1,119 名患者符合初步分析條件。其中, 有 150 名患者再度發生感染。我們進一步排除了 36 名未接受第二次 TSA (例如僅接受 DAIR 或其他治療方式) 的患者。因此, 最終共有 114 名患者接受重複二階段翻修術(第二次 TSA)且符合納入條件。在這 114 名患者當中, 有 65.8% (75 名) 完成了再植入手術, 而 34.2% (39 名) 則未進行再植入手術。完成再植入的患者, 其兩個手術階段之間的中位間隔時間為 85 天 (範圍: 77 至 98 天)。本研究患者的中位追蹤時間為 68 個月 (四分位數範圍為 60 至 71 個月)。圖八與圖九提供了患者的臨床特徵與研究納入流程之概要。

為明確闡述, 本研究對術語定義如下:

- 「初次 (initial)」係指首次為慢性膝關節 PJI 進行的 TSA。
- 「重複 (repeat)」則指初次治療後再次感染, 而再次進行的第二次 TSA。
- 「再重複 (rerepeat)」則是指在少數情況下, 第二次 TSA 後再次感染所進行的第三次 TSA。

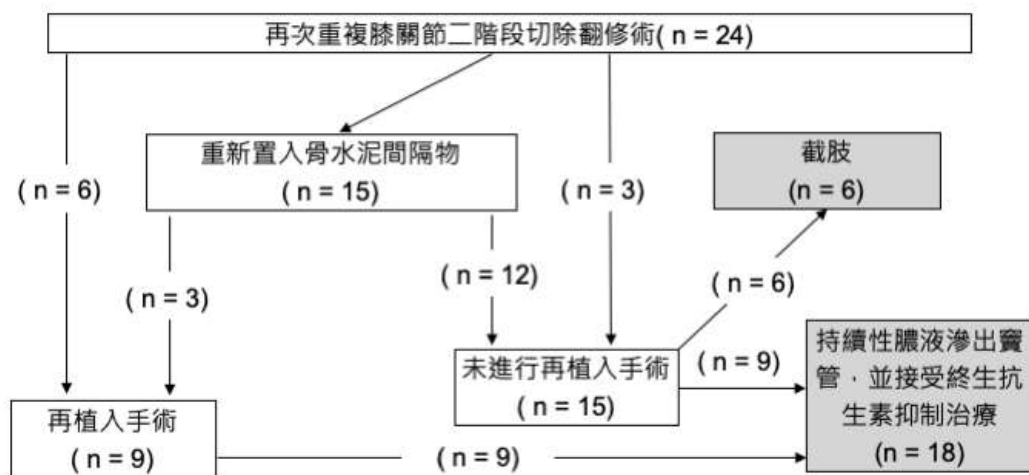


圖八、病患選取與治療流程之流程圖

本研究將重複二階段 TSA 手術的成功定義，採用以 Delphi 法為基礎的共識定義，包括傷口癒合、無因感染再接受手術，以及無與 PJI 相關的死亡事件等條

件(99)。

患者資料包含手術病史、臨床治療歷程、藥物使用及共病情形，均由電子病歷系統完整記錄。我們也為每位病患計算了依年齡校正之 Charlson 共病指數(age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CCI) (100)。本研究同時呈現了初次及第二次二階段手術期間，以及任何後續翻修手術的微生物培養結果。此外，若在後續翻修或二階段手術中培養出的病原菌與前次 TSA 移除植入物時所培養出的病原菌至少有一種相同，則該感染即被分類為持續性感染 (persistent infection)，而非新發感染 (new infection) (101)。



圖九、接受重複二階段交換性翻修術 (repeat TSA) 之病患的治療與追蹤流程

4.2.2 治療原則

TSA 的第一階段包括移除所有植入物及受感染組織，進行徹底的沖洗清創，並在必要時切除骨髓炎病灶。在打開關節腔（關節切開術）之前，會先抽取關節液進行微生物培養，同時也收集組織檢體以檢測各種病原菌，包括好氧菌、厭氧菌、真菌及分枝桿菌，培養期持續 7 至 14 天。

所有二階段翻修術使用的骨水泥間隔物皆使用含抗生素的骨水泥 (Simplex P; Stryker, Kalamazoo, Michigan, USA) 製成。選擇此款骨水泥的原因，在於其具備良好的抗生素釋放特性與可靠性，能在關節內提供足夠的局部抗生素濃度以控

制感染。術中所使用的暫時性聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethylmethacrylate, PMMA) 間隔物內含 5 至 10% 的抗生素，並根據病患骨缺損的程度決定間隔物的類型。若病患具重大共病症或預期壽命有限時，則可能考慮施行最終的切除性關節成形術 (definitive resection arthroplasty)，而不再進行再植入手術。

術後治療包括四週的靜脈注射抗生素，之後轉為兩週的口服抗生素治療，隨後進入六週不使用抗生素的間隔期。在術後第 12 週後若確認無感染，且依據 Diaz-Ledezma 等人提出之血清發炎指數標準已有明顯改善時，則考慮進行再植入手術 [17]。若術後出現持續性感染或新發感染，則會重新評估治療策略，包括更換間隔物並調整抗生素使用。在與病患及家屬進行詳細討論後，治療方式（包括可能進行的再植入、更換間隔物，或對 PJI 不進一步積極處理）將會依據病患與家屬的共識決定。

在再植入手術階段，植入物的選擇會根據病患的特定因素（如年齡及骨質情況）進行個別化的調整。此階段的檢體培養流程與初次手術時相同。術中若發現非預期陽性培養（UPIC），則會記錄病原菌種類、檢體來源及其抗生素敏感性。若從不同檢體中均發現 UPIC，則視為多重 UPIC；但若從單一檢體中培養出多種病原菌，則視為單一多菌種 UPIC（polymicrobial UPIC）。針對 UPIC 的治療涉及使用特定抗生素，這與一般術後預防性抗生素治療不同，且通常由感染科專家依個案狀況制定，並未採用統一標準的治療方案。

再植入手術後，所有病患皆會接受標準化的靜脈抗生素療程，通常持續四到六週，根據術中培養確認的病原菌種類進行調整。此治療模式符合人工關節周圍感染（PJI）處理的現行指引，包括美國感染疾病學會（Infectious Diseases Society of America, IDSA）的相關建議(102)。在完成靜脈抗生素治療之後，一般而言並不常規使用延長性的口服抗生素療程。然而，部分個案會根據臨床判斷給予延長性口服抗生素治療，考量因素包括患者的共病情形、病原菌毒力及術中發現等。這些決策皆會進行個別化評估，特別是對於具再感染高風險或持續低度感染的病患，需衡量其風險與益處。

儘管近期有研究指出延長性口服抗生素治療可能降低二階段 TSA 後再感染的機率，但此類治療方案在本研究期間並未於本院的病患中常規使用(103)。此做法反映了本院目前治療 PJI 之標準照護模式，以及抗生素治療策略在臨床實務中不斷演進的趨勢。

4.2.3 統計分析

為進行統計分析，所有病患資料皆經過匿名化處理。我們使用描述性統計分析來評估資料分佈情形與分類變項；符合常態分佈的資料以平均值(範圍)表示，而非常態分佈的資料則以中位數(四分位距)表示。我們利用單變量分析(univariate analysis)，包括獨立樣本 t 檢定(two-sample t-test)、卡方檢定(Chi-square test)、費雪精確檢定(Fisher exact test)及邏輯迴歸分析(logistic regression)，來分析人口學特徵、手術相關變項與微生物特性對併發症發生率的影響。此外，我們使用比例次分布風險迴歸模型(proportional sub-distribution hazard regression model)評估患者再植入手術面臨的挑戰及再次感染(rereinfection)的累積發生率，並將死亡視為競爭風險(competing risk)。在單變量分析中 p 值<0.10 的變項將進一步納入多變量比例次分布風險模型與邏輯迴歸模型進行分析。

本研究主要結果(primary outcome)為依據 Delphi 共識標準(99)定義的再次感染(rereinfection)率，而次要結果(secondary outcome)則為重複二階段關節翻修術的成功率，包括再次植入(reimplantation)及截肢(amputation)比例。我們使用 Kaplan-Meier 方法分析植入物存活率，並報告 95%信賴區間(95% confidence interval, CI)；比較存活曲線差異時，則使用 log-rank 檢定，特別聚焦於依據 Delphi 共識標準(99)定義之再次感染事件。

4.3 結果

在完成再植入手術之後，44.0%(75 名患者中有 33 名)因再次感染而需要進一步的翻修手術(如表 9 所示)。這些後續的治療包括 27 次 DAIR 手術、6 次重複 DAIR 手術、24 次再次進行二階段交換性翻修術，以及 6 例截肢手術。其中有

18 位患者拒絕再進一步接受手術，並持續保有瘻管 (fistula) 直到最後一次追蹤。

表九、病患人口學特徵與臨床資料，以次數與百分比呈現，連續變項則以平均值（範圍）表示

變數	接受重複二階段交換性翻
	修術之患者 (n=114)
男/女	54 / 60
年齡 (範圍)	69 years (51-72)
體重指數 (範圍)	20.2 (19.1-28.3)
美國麻醉醫學會 (ASA) 分級 (I/II/III)	0 / 39 / 75
Charlson 共病指數 (範圍)	4.3 (1-9)
共病症 (%)	96 (84.2)
中風 (%)	9 (7.9)
高血壓 (%)	27 (23.7)
糖尿病 (%)	33 (28.9)
冠狀動脈疾病 (%)	3 (2.6)
周邊動脈阻塞疾病 (%)	12 (10.5)
肝硬化 (%)	3 (2.6)
慢性阻塞性肺病 (%)	6 (5.3)
類風濕性關節炎 (%)	9 (7.9)
全身性紅斑狼瘡 (%)	3 (2.6)
類固醇使用 (%)	15 (13.2)
置換人工關節的初始原因	
退化性關節炎	96 (84.2)
風濕性關節炎	9 (9.4)
外傷性關節炎	9 (9.4)
重複二階段交換性翻修術之微生物分布	
痤瘡丙酸桿菌(C. acnes)	6 (5.3)
耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)	15 (13.2)
甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌(MSSE)	27 (23.7)
耐甲氧西林金黃色葡萄球菌(MRSA)	30 (26.3)
甲氧西林敏感性金黃色葡萄球菌(MSSA)	6 (5.2)
鏈球菌屬(Streptococcus species)	9 (7.9)

腸球菌屬(Enterococcus species)	6 (5.3)
棒狀桿菌屬(Corynebacterium species)	6 (5.3)
大腸桿菌(Escherichia coli)	6 (5.3)
銅綠假單胞菌(Pseudomonas aeruginosa)	12 (10.5)
梭菌屬(Clostridium species)	6 (5.3)
念珠菌屬(Candida species)	15 (13.2)
培養陰性(Culture negative)	12 (10.5)
多種微生物菌種(Polymicrobial species)	3 (2.7)
每份抗生素骨水泥間隔物配方	
(Simplex P；Stryker 公司，美國密西根州卡拉馬祖市)	
Vancomycin 4g + Ceftazidime 4g + 160 mg Gentamycin	78 (68.4)
Teicoplanin 2g + Ceftazidime 4g	9 (7.9)
Daptomycin 2g + Ceftazidime 4g	12 (10.5)
Vancomycin 2g + Ceftazidime 2g + Voriconazole 100mg	12 (10.5)
Vancomycin 2g + Ceftazidime 2g + Amphotericin B 50mg	3 (2.6)
間隔物置放期間（週）	13.1 (11-14)
移除間隔物後股骨骨質流失程度	
AORI 分類第 I 型	54 (47.4)
AORI 分類第 IIa 型	60 (52.6)
移除間隔物後脛骨骨質流失程度	
AORI 分類第 I 型	45 (39.5)
AORI 分類第 IIa 型	69 (60.5)
植入前血清檢查	接受重複二階段交換性翻修術且完成再 植入手術之患者* (n=75)
血清 C 反應蛋白	4.1 mg/dL (0.3-5.2)
血清紅血球沉降速率	23.2 mm/hr (19-30)
植入前關節液分析	
白血球數	310 (223-410)
多形核中性白血球百分比（%）	6.2% (2-14)
化膿情形	Nil
關節液培養	Negative
植入前軟組織狀況	
是否有瘻管存在	0

腫脹	15 (20.0)
皮膚紅斑	0
局部發熱	0
再植入前經驗性抗生素使用	
Cefazolin	69 (92.0)
Clindamycin	6 (8.0)
再植入手術	
手術中失血量 (毫升)	150 (50-250)
住院天數 (天)	14 (6-25)
非預期術中陽性培養 (UPIC)	
非預期術中陽性培養一套	6 (8.0)
非預期術中陽性培養超過一套	30 (40.0)
因 UPIC 所進行的治療：	36 (48.0)
手術清創	6(8.0)
抗生素治療	36 (48.0)
口服抗生素	36 (48.0)
< = 6 週	0 (0)
超過 6 週至 3 個月	0 (0)
超過 3 個月至 6 個月	21 (28.0)
超過 6 個月至 1 年	9 (12.0)
終生抑菌治療	6 (8.0)
靜脈注射抗生素	36 (48.0)
< = 1 週	6 (8.0)
超過 1 週至 1 個月	30 (40.0)
臨床結果	
後續發生人工關節周圍感染 (PJI)	33 (44.0)
與第一階段手術相同病原菌	30 (90.9)
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 相同病原菌	30 (90.9)
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 不同病原菌	3 (2.3)
與術中非預期陽性培養 (UPIC) 相同之多種病原菌	3 (9.1)
發生人工關節周圍感染的時間 (天) (範圍)	1.2 (0.6-5.2)
後續非感染性翻修	3 (4.8)
不穩定性	0 (50.0)
關節僵硬	0 (50.0)
無菌性鬆脫	3 (50.0)
發生非感染性翻修的時間 (天) (範圍)	3.3 (3.3)
平均追蹤時間 (天) (範圍)	6.2 (5.0-8.1)

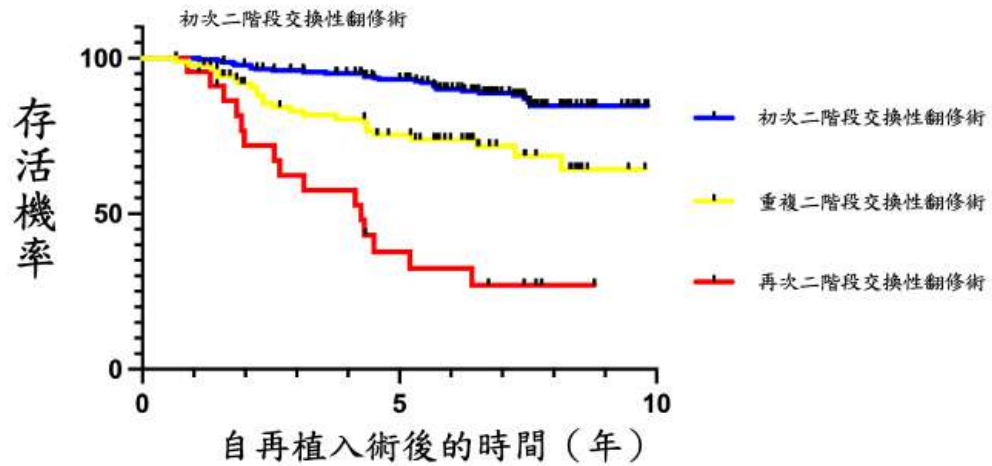
AORI：Anderson 骨科研究學會 (Anderson Orthopaedic Research Institute)；UPIC：非預期陽性

術中培養（unexpected positive intraoperative cultures）；PJI：人工關節周圍感染（periprosthetic joint infection）；*未接受再植入手術的患者不適用。

我們針對 1,119 例初次進行二階段交換性翻修術之病例、75 例重複進行二階段翻修術之病例，以及 24 例再次重複進行二階段翻修術之病例進行 Kaplan - Meier 分析，以評估無感染植入物存活率（圖十）。結果顯示：

- 術後 2 年之無感染存活率分別為：
 - 初次翻修術：97%（95% CI, 88 至 99）
 - 重複翻修術：83%（95% CI, 72 至 88）
 - 再次重複翻修術：73%（95% CI, 62 至 81）
- 術後 5 年之無感染存活率分別為：
 - 初次翻修術：93%（95% CI, 83 至 95）
 - 重複翻修術：72%（95% CI, 51 至 77）
 - 再次重複翻修術：43%（95% CI, 22 至 61）
- 術後 7 年之無感染存活率分別為：
 - 初次翻修術：89%（95% CI, 81 至 92）
 - 重複翻修術：65%（95% CI, 42 至 78）
 - 再次重複翻修術：25%（95% CI, 12 至 31）

此外，若患者重複發生同種微生物感染、持續性人工關節周圍感染（persistent PJI），或進行超過兩次骨水泥間隔物重新置換術（spacer redo），其再次感染的風險顯著提高（ $P < 0.01$ ）（表 10.1、10.2）。



圖十、二階段交換性翻修術（TSA）之 Kaplan-Meier 存活分析

表十・一、重複二階段切除翻修術後再次感染之單變量 Cox 迴歸分析

變數	單變量模式分析結果		
	風險比	95% CI	p
Charlson 共病指數 (Charlson Comorbidity Index)	1.231	0.423-2.214	0.523
重複交換性翻修術 (TSA) 前曾接受清創手術 (Debridement)	1.112	0.212-2.311	0.331
DAIR 治療所分離之微生物與初次 TSA 相同	2.312	0.233-1.232	0.234
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 不同	1.212	0.345-1.123	0.311
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 相同	4.231	2.742-4.223	<0.001*
自初次 TSA 至再次感染之間隔時間	2.122	0.288-2.397	0.542
間隔期間持續性的人工關節周圍感染 (PJI) (超過 2 次重新置換骨水泥間隔物)	6.356	1.237-4.337	<0.001*
再植入術中發現 1 個非預期陽性培養 (UPIC)	1.232	0.342-2.721	0.235
再植入術中發現 1 個 UPIC，且病原菌與初次手術相同	1.231	0.143-1.332	0.134
再植入術中發現 2 個 UPIC	2.311	2.121-3.131	0.002*
再植入術中發現 2 個 UPIC，且病原菌與初次手術相同	2.422	2.921-4.423	< 0.001*
UPIC 中存在抗藥性病原菌	1.222	1.286-2.191	0.016*
因 UPIC 而接受抗生素治療	2.123	0.123-1.341	0.231
因術中發現 2 個 UPIC 而接受抗生素治療	2.191	1.129-1.521	0.021*

TSA：交換性翻修術 (Two-stage arthroplasty)；DAIR：清創術合併抗生素治療並保留植入物 (debridement, antibiotics, and implant retention)；PJI：人工關節周圍感染 (periprosthetic joint

infection)；UPIC：非預期陽性術中培養 (unexpected positive intraoperative cultures)；*表示組間存在統計學上顯著差異；星號標示代表感染組與非感染組之間存在顯著差異 ($P < 0.05$)。

表十・二、重複二階段切除翻修術後再次感染之多變量 Cox 迴歸分析

變數	多變量模式分析結果		
	風險比	95% CI	p
Charlson 共病指數 (Charlson Comorbidity Index)	2.121	0.221-3.124	0.765
重複交換性翻修術 (repeat TSA) 前曾接受清創手術 (Debridement)	1.341	0.216-1.621	0.323
DAIR 治療所分離之微生物與初次 TSA 相同	2.113	0.121-1.433	0.341
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 不同	1.231	0.238-1.942	0.267
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 相同	2.325	1.326-3.122	<0.001*
自初次 TSA 至再次感染之間隔時間	2.622	0.228-2.131	0.654
間隔期間持續性的人工關節周圍感染 (PJI) (超過 2 次重新置換骨水泥間隔物)	4.211	0.294-3.421	<0.001*
再植入術中發現 1 個非預期陽性培養 (UPIC)	1.221	0.131-1.247	0.228
再植入術中發現 1 個 UPIC，且病原菌與初次手術相同	1.231	0.182-1.334	0.235
再植入術中發現 2 個 UPIC	1.813	0.123-1.521	0.143
再植入術中發現 2 個 UPIC，且病原菌與初次手術相同	3.221	2.111-4.262	<0.001*
UPIC 中存在抗藥性病原菌	1.312	0.127-3.123	0.123
因 UPIC 而接受抗生素治療	1.321	0.231-1.121	0.121
因術中發現 2 個 UPIC 而接受抗生素治療	1.432	0.132-1.360	0.123

TSA：交換性翻修術 (Two-stage arthroplasty)；DAIR：清創術合併抗生素治療並保留植入物 (debridement, antibiotics, and implant retention)；PJI：人工關節周圍感染 (periprosthetic joint infection)；UPIC：非預期陽性術中培養 (unexpected positive intraoperative cultures)；*表示組間存在統計學上顯著差異；星號標示代表感染組與非感染組之間存在顯著差異 ($P < 0.05$)。

在 39 位未接受再植入手術的患者中，其未進行手術的原因包括持續性或反覆感染 ($n = 4$)，功能需求低且手術風險高，因此決定進行最終性的切除性關節成形術 (definitive resection arthroplasty) ($n = 9$)，以及因嚴重的人工關節周圍感染 (PJI) 而必須截肢 ($n = 4$)。這些決策受到病患個體因素 (如共病症與功能需求) 以及臨床結果 (如持續性感染) 的影響。此外，未進行再植入手術之患者群組的年齡校正後 Charlson 共病指數 (CCI) 中位數顯著高於完成再植入手術的

患者（9 比 5， $P < 0.01$ ）（表十一）。

表十一、接受與未接受再植入手術之病患人口學資料比較

變數	接受再植入手術之患者 (n=75)	未接受再植入手術之患者 (n=39)	p
Charlson 共病指數（範圍）	5 (1-7)	9 (7-12)	0.01*
重複交換性翻修術（Repeat TSA）前曾接受清創手術（debridement）	9 (12.0)	21 (53.9)	0.03*
DAIR（清創術併抗生素治療並保留植入物）	6 (8.0)	18 (46.2)	0.01*
重複進行 DAIR 手術（Repeat DAIR）	3 (4.0)	3 (7.7)	0.34
DAIR 手術期間之微生物分布			
與初次 TSA 不同之微生物	6 (8.0)	0 (0)	
與初次 TSA 相同之微生物	3 (4.0)	21 (53.9)	< 0.01*
混合性微生物感染	0 (0)	0 (0)	
重複 TSA（第一階段）期間之微生物分布			
與初次 TSA 不同之微生物	60 (80.0)	9 (23.1)	0.01*
與初次 TSA 相同之微生物	6 (8.0)	27 (69.2)	< 0.01*
混合性微生物感染	9 (12.0)	3 (7.7)	0.12
從初次 TSA 到再次感染的間隔時間（年）（範圍）	3.0 (1.2-8.2)	1.2 (0.6-4.7)	0.02*
骨水泥間隔物置入期間之實驗室數據			
血清 C 反應蛋白	2.4 mg/dL (0.3-4.2)	6.3 mg/dL (3.3-15.2)	0.21
血清紅血球沉降速率	19.3 mm/hr (19-26)	21.3 mm/hr (11-70)	0.33
骨水泥間隔物置入期間之關節液分析			
白血球計數	254 (123-410)	610 (413-2131)	0.20
嗜中性球百分比	3.2 % (1-14)	6.3 % (2-76)	0.33
化膿情形	Nil	Nil	
關節液培養結果	Negative	12 positives	
骨水泥間隔物置入期間之軟組織狀況			
竇管存在情形	0	0	
軟組織腫脹	15 (20.0)	24 (61.5)	0.09
皮膚發紅（紅斑）	0	0	
局部發熱	0	9 (23.1)	
臨床結果			
截肢	6 (8.0)	12 (30.8)	0.01*
間隔期間持續性人工關節周圍感染（PJI）	12 (16.0)	21 (53.9)	< 0.01*
病原菌與第一階段手術相同	6 (8.0)	18 (46.2)	0.02*

TSA：交換性翻修術（Two-stage arthroplasty）；DAIR：清創術合併抗生素治療並保留植入物（Debridement, antibiotics, and implant retention）；

表示組間存在顯著差異（ $P < 0.05$ ）。

透過進一步的單變量與多變量 Cox 迴歸模型分析(表十二·一、表十二·二)，我們確定了與未進行再植入手術相關的風險因子，包括：

- Charlson 共病指數 (CCI) 大於 7 (風險比 [HR] 3.41；95%信賴區間 [CI] 為 2.11 至 5.23； $P < 0.01$)
- 曾經接受 DAIR 手術，且病原菌與初次交換性翻修術 (TSA) 相同 (風險比 [HR] 1.32；95%信賴區間 [CI] 為 0.23 至 1.31； $P = 0.03$)
- 自初次 EA 至再次感染之間的時間較短 (風險比 [HR] 3.23；95%信賴區間 [CI] 為 2.31 至 9.32； $P < 0.01$)

表十二·一、重複二階段切除翻修術後無完成再植入手術之相關因素之單變量 Cox 迴歸分析

變數	單變量 Cox 迴歸分析		
	危險比	95% CI	p
Charlson 共病指數 (Charlson Comorbidity Index) > 7	4.12	1.42-5.21	<0.01*
重複交換性翻修術 (TSA) 前曾接受清創手術 (debridement)	1.31	0.11-1.13	0.42
DAIR 手術分離之微生物與初次 TSA 相同	3.11	1.42-6.30	<0.01*
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 不同	0.15	0.12-0.22	0.04*
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 相同	3.15	1.42-6.13	<0.01*
從初次 TSA 到再次感染之間隔時間	3.42	1.44-10.13	< 0.01*
間隔期間持續性的人工關節周圍感染 (PJI)	3.24	1.32-5.21	0.04*

TSA：交換性翻修術（Two-stage arthroplasty）；DAIR：清創術合併抗生素治療並保留植入物（debridement, antibiotics, and implant retention）；PJI：人工關節周圍感染（periprosthetic joint infection）；*表示組間存在顯著差異（ $P < 0.05$ ）。*

表十二・二、重複二階段切除翻修術後難以完成再植入手術之相關因素之多變量 Cox 迴歸分析

變數	多變量 Cox 迴歸分析		
	危險比	95% CI	p
Charlson 共病指數 (Charlson Comorbidity Index) > 7	3.41	2.11-5.23	< 0.01*
重複交換性翻修術 (TSA) 前曾接受清創手術 (debridement)	1.23	0.12-1.34	0.23
DAIR 手術分離之微生物與初次 TSA 相同	1.32	0.23-1.31	0.03*
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 不同	1.01	0.12-1.14	0.14
重複 TSA 感染微生物與初次 TSA 相同	2.21	1.12-4.23	<0.01*
從初次 TSA 到再次感染之間隔時間	3.23	2.31-9.32	<0.01*
間隔期間持續性的人工關節周圍感染 (PJI)	1.10	0.39-2.36	0.33

TSA：交換性翻修術 (Two-stage arthroplasty)；DAIR：清創術合併抗生素治療並保留植入物 (debridement, antibiotics, and implant retention)；PJI：人工關節周圍感染 (periprosthetic joint infection)；*表示組間存在顯著差異 ($P < 0.05$)。

儘管這些風險因子指出了導致患者難以順利進行再植入手術的病患特質與微生物相關因素，我們也理解這些發現反映出臨床適應症、患者共病情形與外科醫師判斷之間的複雜交互作用。特別需要注意的是，未進行再植入手術的決定並不單純代表治療失敗，而更經常反映的是綜合考量病患整體健康狀況、功能目標與手術風險後的多面向臨床決策過程。此外，未接受再植入手術的患者臨床結果通常較差，其中有 4 名患者因嚴重的 PJI 最終需接受截肢手術 ($P = 0.01$)，此群組亦常出現持續性的感染，導致需要多次更換骨水泥間隔物 ($P < 0.01$)。

在本研究患者中，有 26.3% (114 名患者中的 30 名) 在再次移除植入物前曾接受 DAIR 手術；然而，相較於未接受 DAIR 手術的患者，此族群在後續再植入手術比率 ($P = 0.23$) 或重複二階段交換性翻修術後再感染比率 ($P = 0.32$) 方面，並未呈現顯著差異 (表 10.1、10.2)。

在等待期間內，有 28.9% (114 名患者中的 33 名) 進行了骨水泥間隔物的更換，主要原因是機械性併發症 (例如間隔物斷裂) 或持續感染跡象 (表十三)。

進行間隔物更換的標準，是根據機械性併發症或持續性感染，遵循了 2018 年國際共識會議（International Consensus Meeting）(104, 105)及 Delphi 共識標準(99)所制定的指引。接受間隔物更換的病例中，63.6%（33 名中的 21 名）培養結果為陰性；但有 36.4%（33 名中的 12 名）的病例，則培養出了與初始感染不同的病原菌。

表十三、接受膝關節重複二階段切除翻修術且重新更換骨水泥間隔物之患者的人口學特徵與臨床資料，以次數與百分比呈現分類變項，連續變項則以平均值（範圍）表示。

變數	更換骨水泥間隔物並 完成再植入手術 (n=12)	更換骨水泥間隔物但未進 行再植入手術 (n=21)	p
間隔物更換原因（%）			
機械性併發症（破裂、鬆脫）	3 (25)	3 (14.3)	0.32
持續性感染	3 (25)	12 (57.1)	0.01*
策略性更換間隔物（針對藥敏性調整）	6 (50)	6 (28.6)	0.03*
更換間隔物前之軟組織狀態（%）			
竇管存在情形	0	6 (28.6)	
軟組織腫脹	12 (100)	21 (100)	
皮膚發紅（紅斑）	3 (25)	12 (57.1)	0.01*
局部發熱	3 (25)	12 (57.1)	0.01*
每包抗生素骨水泥間隔物配方（%）			
Vancomycin 4g + Ceftazidime 4g + 160 mg Gentamycin	3 (25)	3 (14.3)	0.32
Vancomycin 4g + Ceftazidime 4g	0	3 (14.3)	
Teicoplanin 2g + Ceftazidime 4g	0	3 (14.3)	
Daptomycin 2g + Ceftazidime 4g	9 (75)	9 (42.9)	0.44
Vancomycin 2g + Ceftazidime 2g + Voriconazole 100mg	0	3 (14.3)	
臨床結果			
後續發生人工關節周圍感染（PJI）（%）	6 (50)	12 (57.1)	0.31
病原菌與第一階段手術相同（%）	3 (25)	6 (28.6)	0.21
發生 PJI 之時間（月）（範圍）	7.2 (3.5-21.5)	5.1 (2.8-15.5)	0.57
平均追蹤時間（年）（範圍）	5.1 (5.1-10.3)	5.2 (5.0-8.4)	0.67

PJI：人工關節周圍感染（periprosthetic joint infection）；*表示組間存在顯著差異（ $P < 0.05$ ）。

總體而言，有 39.5%（114 名患者中的 45 名）發生了再次感染，其中包括 12 例（10.5%，114 名患者中的 12 名）最終接受截肢手術。研究期間內的死亡率為 15.8%（114 名患者中的 18 名），平均追蹤時間為 68 個月（範圍 60 至 102 個月）。在重複二階段交換性翻修術（TSA）過程中的培養微生物結果詳見於表 9。凝固酶陰性葡萄球菌（Coagulase-negative staphylococci, CoNS）為首次 PJI 手術期間最常見的病原菌，佔 36.8%（114 名患者中的 42 名），其中以表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*, SE）為主；其中甲氧西林敏感性表皮葡萄球菌（Methicillin-susceptible SE, MSSE）最多見，佔 23.7%（114 名患者中的 27 名）。而耐甲氧西林金黃色葡萄球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）則為最常見的抗藥性病原菌，佔 26.3%（114 名患者中的 30 名）。此外，有 10.5%（114 名患者中的 12 名）培養結果為陰性。接受再植入手術的患者若再度發生感染時，90.9%（33 名中的 30 名）為原有病原菌造成。在所有接受與未接受再植入手術的患者中，共有 39.5%（114 名中的 45 名）發生再次感染，而這些再次感染案例中，持續性感染（即感染病原菌與先前分離之病原菌相同）佔了 77.8%（45 名中的 35 名）。接受再植入手術後再次感染的 33 名患者中，有 81.8%（33 名中的 27 名）被視為持續性感染。另外有兩名患者（18.2%，33 名中的 6 名）於第三次交換手術時呈現培養陰性。在重複 TSA 期間，有 31.6%（114 名中的 36 名）培養結果為陽性。微生物因素，尤其是再植入手術中發現兩個以上非預期陽性術中培養（UPIC），且病原菌與首次手術相同者，與顯著較高的再次感染風險有關（ $P < 0.01$ ）。

4.4 討論

本研究深入探討了重複翻修術，結果顯示其再植入手術比率為 65.8%，並確認了較高的 Charlson 共病指數（CCI > 7）為患者無法順利進行再植入手術的重要風險因子。此外，本研究亦凸顯處理持續性感染的挑戰，其中相當比例的患者

因出現新發或持續性的感染而需要進行骨水泥間隔物（spacer）更換，且致病菌往往與初次 TSA 相同。臨床結果顯示，首次翻修術後至少七年之無感染存活率可達 89%，但此比例在重複翻修術時降至 65%，而在再次重複翻修術時更大幅降低至 25%。此外，近 40% 的患者於重複翻修術後再次感染，需進行更進一步手術治療，甚至終生抗生素抑制治療。這清楚地反映出在首次翻修術失敗後，再次感染的處置之複雜性及治療成功率逐步下降的趨勢。

本研究中，接受重複翻修術的再植入手術比率為 65.8%。此外，多變量迴歸分析顯示，未能接受再植入手術之患者，其 CCI 顯著較高（>7）。Fehring 等人(106)的研究指出，若患者存在宿主或肢體危險因子，重複翻修術的成功率相對較低。此外，Lin 等人(81)的研究報告指出，計畫進行翻修術第一階段手術的 84 名患者中，僅 45.2% 能順利進行第二階段再植入手術，未能再植入的常見原因包括感染未受控、不穩定的病情及死亡。本研究亦發現未進行再植入手術的患者中，有相當比例曾接受過 DAIR 手術且病原菌與初次翻修術相同、重複翻修術感染病原菌與初次翻修術相同，以及自初次翻修術到再感染之間隔時間較短，這意味著初次感染未能有效控制，導致再感染患者不適合再植入手術。

本研究所指出的「未能接受再植入手術」的風險因子，能提供重要資訊，有助於瞭解複雜 PJI 病例治療上所面臨的挑戰。然而，我們亦強調，未能完成第二階段再植入手術的決定通常並非單純治療失敗，而是考量病患整體健康狀態、功能需求和臨床結果之綜合性、病患導向的決策過程，這也凸顯出此類病例個體化治療規劃的重要性。

DAIR 術式是治療 PJI 的一個常用選項，透過模組化的植入物更換，而無須廣泛重建手術。儘管廣泛使用，但因為可能影響翻修術的成功率，其角色仍具爭議。然而，僅少數研究探討了首次翻修術失敗後進行 DAIR 的效果。Steinicke 等人(107)的研究顯示，未進行額外 DAIR 手術的患者在重複二階段 EA 之後的再次感染率與無感染存活率皆與進行 DAIR 者相似。我們的研究結果與此一致，指出 DAIR 手術失敗後進行重複翻修術，並未降低後續的再植入手術與再次感染率。

然而，當 DAIR 手術中檢出與初次翻修術相同的病原菌時，再植入手術的比率較低，表示感染並未獲得有效控制。

本研究顯示，在重複翻修術期間，有 36.4% 的患者因為新發的不同病原菌感染而需進行骨水泥間隔物的更換。此一結果與先前研究中間隔物更換後再感染主要為新感染菌株的觀察有所不同。Tan 等人(108)的研究指出，僅 11.5% 的患者在間隔物更換與初次置入時檢出相同病原菌。先前研究亦指出，接受間隔物更換的患者通常具有較多共病症，且感染病原菌通常具較高抗藥性(104)。我們的研究亦發現，33 名接受間隔物更換的患者具有較高的 CCI 及感染抗藥性較高的病原菌。此外，Klemm 等人(109)的研究報告指出，接受間隔物更換的患者相較於未更換者，再次感染風險顯著升高。我們的研究結果亦一致，指出間隔期間持續性感染且間隔物更換次數超過兩次，是導致重複翻修術後再次感染的重要風險因子。

本研究發現，首次翻修術後至少追蹤 7 年後之無感染存活率為 89%，然而在重複翻修術後降為 65%，再次重複翻修術則進一步降至 25%。此一結果與近期文獻報告一致。Shichman 等人(107)的研究中，針對 76 名至少追蹤 12 個月的患者，重複翻修術成功率約為 68.9%。鑑於重複翻修術的有限成功率，許多研究建議應充分向患者說明治療之潛在限制及預後差異(93, 94, 110)。此外，若患者反覆感染病原菌與前次相同、持續性感染，或進行超過兩次的骨水泥間隔物更換，則再次感染的風險顯著提高 ($P < 0.001$)。

本研究中，接受重複翻修術的患者有 39.5% 再次感染，而截肢率達 10.5%。這與其他研究一致，Steinicke 等人(18)亦報告，重複翻修術失敗後的患者再次感染率達 51%。此類患者後續通常需考慮截肢、慢性抗生素抑制治療或治療慢性竇管，而非再進一步施行再次重複翻修術。

本研究仍存在一些潛在限制，包括回溯性研究設計可能引入選擇偏差。此外，所評估的患者群病情複雜，可能導致治療過程中某些資料，如最初全膝關節置換手術或首次感染治療的細節不完整，且本研究未收集患者自我報告的結果。

我們的研究結果支持首次翻修術對治療 PJI 具有高度療效。然而若首次治療

失敗，後續重複翻修術的成功率將逐步降低。因此，醫療團隊與患者必須清楚瞭解各種治療方式的預後差異，進行充分溝通，共同擬定最合適的個人化治療方案。

本研究刊登於The Journal of Arthroplasty. 2025 Jan In Press. 圖片及表格均引用自此篇期刊(111) (doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2025.01.007>)

第五章 結論與未來展望

本研究系列全面探討了人工膝關節置換術後人工關節周圍感染(PJI)的三項重要議題，分別為非預期術中陽性培養(UPIC)的預後意義、腎功能不全患者使用高劑量萬古黴素骨水泥間隔物的安全性，以及重複進行二階段交換性翻修術(TSA)的療效與風險。

在第一部分研究中，我們發現 UPIC 在膝關節二階段翻修術再植入階段出現的比例約 14%，且當單一 UPIC 發生時，患者的臨床結果與培養陰性患者相近，但多重 UPIC 則顯著增加術後再次感染風險，特別是當培養出的病原菌與第一階段手術相同時，感染失敗風險明顯提高。因此，UPIC 不僅可能代表污染，也可能象徵持續的低度感染，臨床醫師在判斷 UPIC 意義時應考慮菌種毒性及檢體數量，以個體化處理方式進行適當的抗生素療程。

第二部分研究著重探討了腎功能不全患者使用含高劑量萬古黴素的骨水泥間隔物之安全性。我們發現儘管此類患者的血清萬古黴素濃度略高，但仍明顯低於腎毒性水平。儘管如此，腎功能不全患者在術後血中抗生素濃度與腎功能間呈現負相關，因此對於此類患者建議密切監測抗生素濃度和腎功能，並謹慎評估其他潛在的腎損傷因素。

第三部分研究則揭示了當初次 TSA 失敗後，重複 TSA 的成功率與預後明顯下降，首次 TSA 的七年無感染存活率約 89%，但重複 TSA 僅剩 65%，再次重複 TSA 更降至 25%。此外，CCI 高於 7、重複感染相同病原菌，以及間隔期內多次骨水泥間隔物更換，都顯著提高再感染風險。此結果提醒我們，對於初次 TSA 失敗患者的後續治療需特別謹慎評估，並需考慮患者整體健康狀況及手術風險進行個體化決策。

未來展望方面，針對 PJI 治療與預防仍有諸多可深入研究之處，未來的研究方向可著重以下幾點：

一、更精確與快速的術中診斷工具開發：如即時分子生物檢測技術(例如 PCR

及次世代定序技術)，能快速辨別感染真偽，提供即時且精準的診療指引。

二、腎功能不全患者抗生素使用安全性與效果最佳化：針對此特殊患者族群，未來可研究低腎毒性且高局部效力的抗生素，如達托黴素與替考拉寧等，進一步評估不同給藥模式與濃度調整策略，以達到兼顧療效與安全性。

三、持續性感染與多次翻修治療的新策略研究：深入研究長期抗生素抑制療法的臨床效益、免疫調節治療對持續性感染的控制，以及新型抗菌材料（如抗菌塗層植入物與奈米抗菌骨水泥）的研發與應用。透過這些創新策略，期待能有效降低再感染風險，提升 TSA 治療之成功率。

四、整合式多學科照護模式的推廣：未來應強調跨領域合作，如感染科醫師、骨科醫師、復健科醫師與營養師的協同診療，透過全人醫療的觀念，提升整體治療成效，並提高患者長期的生活品質與功能恢復。

綜合上述研究方向，我們期望未來能更有效地應對人工膝關節置換術後 PJI 的挑戰，持續推動治療方式之創新，為患者提供更安全、更有效且個體化的醫療照護。

第六章 參考資料

1. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl):61-5 e1.
2. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-45.
3. Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015;86(2):147-58.
4. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
5. Parvizi J, Erkokak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(5):430-6.
6. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2386-91.
7. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, et al. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019;34(2S):S325-S7.
8. Siqueira MB, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic Suppression of Periprosthetic Joint Infections with Oral Antibiotics Increases Infection-Free Survivorship. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(15):1220-32.
9. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, Team I. Re-Infection Outcomes following One- and Two-Stage Surgical Revision of Infected Hip Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139166.
10. Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(1):8-14.
11. Romano CL, Manzi G, Logoluso N, Romano D. Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. *Hip Int*. 2012;22 Suppl 8:S19-24.
12. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):780-5.
13. Singh JA, Yu S, Chen L, Cleveland JD. Rates of Total Joint Replacement in the United States: Future Projections to 2020-2040 Using the National Inpatient Sample.

J Rheumatol. 2019;46(9):1134-40.

14. Zmistowski B, Restrepo C, Hess J, Adibi D, Cangoz S, Parvizi J. Unplanned readmission after total joint arthroplasty: rates, reasons, and risk factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(20):1869-76.

15. Ondeck NT, Bohl DD, Bovonratwet P, Anandasivam NS, Cui JJ, McLynn RP, et al. Predicting Adverse Outcomes After Total Hip Arthroplasty: A Comparison of Demographics, the American Society of Anesthesiologists class, the Modified Charlson Comorbidity Index, and the Modified Frailty Index. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(20):735-43.

16. Kapadia BH, McElroy MJ, Issa K, Johnson AJ, Bozic KJ, Mont MA. The economic impact of periprosthetic infections following total knee arthroplasty at a specialized tertiary-care center. *J Arthroplasty.* 2014;29(5):929-32.

17. Tornero E, Morata L, Martinez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(5):1395-401.

18. Steinicke AC, Schwarze J, Gosheger G, Moellenbeck B, Ackmann T, Theil C. Repeat two-stage exchange arthroplasty for recurrent periprosthetic hip or knee infection: what are the chances for success? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(4):1731-40.

19. Kildow BJ, Della-Valle CJ, Springer BD. Single vs 2-Stage Revision for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2020;35(3S):S24-S30.

20. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet.* 2016;387(10016):386-94.

21. Escudero-Sanchez R, Senneville E, Digumber M, Soriano A, Del Toro MD, Bahamonde A, et al. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(4):499-505.

22. Saleh A, Guirguis A, Klika AK, Johnson L, Higuera CA, Barsoum WK. Unexpected positive intraoperative cultures in aseptic revision arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(11):2181-6.

23. Kayani B, Mancino F, Baawa-Ameyaw J, Roussot MA, Haddad FS. Unexpected positive cultures in aseptic revision hip and knee arthroplasty. *Bone Jt Open.* 2024;5(10):832-6.

24. Parvizi J, Gehrke T. International consensus on periprosthetic joint infection: let cumulative wisdom be a guide. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(6):441.

25. Dagneaux L, Limberg AK, Osmon DR, Leung N, Berry DJ, Abdel MP. Acute Kidney Injury When Treating Periprosthetic Joint Infections After Total Knee Arthroplasties with Antibiotic-Loaded Spacers: Incidence, Risks, and Outcomes. *J*

Bone Joint Surg Am. 2021;103(9):754-60.

26. Staats K, Boehler C, Frenzel S, Puchner SE, Holinka J, Windhager R. Failed Two-Stage Exchange: Factors Leading to Unachievable Endoprosthetic Reconstruction After Multiple Revision Surgeries. *J Arthroplasty*. 2018;33(1):195-9.
27. Kalra KP, Lin KK, Bozic KJ, Ries MD. Repeat 2-stage revision for recurrent infection of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010;25(6):880-4.
28. Lin YH, Lin CH, Huang YY, Chen HY, Tai AS, Fu SC, et al. Regimen comprising GLP-1 receptor agonist and basal insulin can decrease the effect of food on glycemic variability compared to a pre-mixed insulin regimen. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):273.
29. Tsai MS, Lin MH, Lee CP, Yang YH, Chen WC, Chang GH, et al. Chang Gung Research Database: A multi-institutional database consisting of original medical records. *Biomed J*. 2017;40(5):263-9.
30. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018;33(5):1309-14 e2.
31. Parvizi J, Gehrke T, Mont MA, Callaghan JJ. Introduction: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019;34(2S):S1-S2.
32. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B(1):18-25.
33. Tubb CC, Polkowsi GG, Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(8):e340-e8.
34. van Schaik TJA, de Jong LD, van Meer MPA, Goosen JHM, Somford MP. The concordance between preoperative synovial fluid culture and intraoperative tissue cultures in periprosthetic joint infection: a systematic review. *J Bone Jt Infect*. 2022;7(6):259-67.
35. Schwarze J, Moellenbeck B, Gosheger G, Puetzler J, Deventer N, Kalisch T, et al. The Role of Single Positive Cultures in Presumed Aseptic Total Hip and Knee Revision Surgery-A Systematic Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(9).
36. Kloos J, Vander Linden K, Vermote S, Berger P, Vandenneucker H. Prevalence, interpretation, and management of unexpected positive cultures in revision TKA: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022;30(12):3998-4009.
37. Purudappa PP, Sharma OP, Priyavadana S, Sambandam S, Villafuerte JA. Unexpected positive intraoperative cultures (UPIC) in revision Hip and knee arthroplasty- A review of the literature. *J Orthop*. 2020;17:1-6.
38. Neufeld ME, Lanting BA, Shehata M, Howard JL, MacDonald SJ, Teeter MG, et al. Prevalence and Outcomes of Unexpected Positive Intraoperative Cultures in

Presumed Aseptic Revision Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;103(15):1392-401.

39. Dalui SK, Chakraverty R, Yasmin N, Pattanaik S, Pandit K, Chatterjee S. Effects of DPP4 Inhibitors on Renal Outcomes in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021;25(4):283-92.

40. Schwarze J, Dieckmann R, Gosheger G, Bensmann M, Moellenbeck B, Theil C. Unsuspected Positive Cultures in Planned Aseptic Revision Knee or Hip Arthroplasty-Risk Factors and Impact on Survivorship. *J Arthroplasty.* 2022;37(6):1165-72.

41. Hipfl C, Mooij W, Perka C, Hardt S, Wassilew GI. Unexpected low-grade infections in revision hip arthroplasty for aseptic loosening : a single-institution experience of 274 hips. *Bone Joint J.* 2021;103-B(6):1070-7.

42. Jacobs AME, Benard M, Meis JF, van Hellemond G, Goosen JHM. The unsuspected prosthetic joint infection : incidence and consequences of positive intra-operative cultures in presumed aseptic knee and hip revisions. *Bone Joint J.* 2017;99-B(11):1482-9.

43. Berend KR, Lombardi AV, Jr., Adams JB. Unexpected positive intraoperative cultures and gram stain in revision total hip arthroplasty for presumed aseptic failure. *Orthopedics.* 2007;30(12):1051-3.

44. Smith EB, Cai J, Wynne R, Maltenfort M, Good RP. Performance characteristics of broth-only cultures after revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(11):3285-90.

45. Leonard HA, Liddle AD, Burke O, Murray DW, Pandit H. Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(3):1036-42.

46. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(1):e1.

47. Hansen E, Tetreault M, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J, Haddad FS, et al. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(10):3214-22.

48. Bori G, Navarro G, Morata L, Fernandez-Valencia JA, Soriano A, Gallart X. Preliminary Results After Changing From Two-Stage to One-Stage Revision Arthroplasty Protocol Using Cementless Arthroplasty for Chronic Infected Hip Replacements. *J Arthroplasty.* 2018;33(2):527-32.

49. Abouljoud MM, Alvand A, Boscainos P, Chen AF, Garcia GA, Gehrke T, et al. Hip and Knee Section, Prevention, Operating Room Environment: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019;34(2S):S293-

S300.

50. Dramis A, Aldlyami E, Grimer RJ, Dunlop DJ, O'Connell N, Elliott T. What is the significance of a positive *Propionibacterium acnes* culture around a joint replacement? *Int Orthop*. 2009;33(3):829-33.
51. Simon S, Frank BJH, Aichmair A, Dominkus M, Mitterer JA, Hartmann SG, et al. Alpha-defensin as a diagnostic tool in revision total knee arthroplasties with unexpected positive intraoperative cultures and unexpected culture negative intraoperative cultures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023;31(4):1462-9.
52. Ivy MI, Sharma K, Greenwood-Quaintance KE, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF, et al. Synovial fluid alpha defensin has comparable accuracy to synovial fluid white blood cell count and polymorphonuclear percentage for periprosthetic joint infection diagnosis. *Bone Joint J*. 2021;103-B(6):1119-26.
53. Milandt NR, Gundtoft PH, Overgaard S. A Single Positive Tissue Culture Increases the Risk of Rerevision of Clinically Aseptic THA: A National Register Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(6):1372-81.
54. Barrack RL, Aggarwal A, Burnett RS, Clohisy JC, Ghanem E, Sharkey P, et al. The fate of the unexpected positive intraoperative cultures after revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007;22(6 Suppl 2):94-9.
55. Theil C, Freudenberg SC, Gosheger G, Schmidt-Braekling T, Schwarze J, Moellenbeck B. Do Positive Cultures at Second Stage Re-Implantation Increase the Risk for Reinfection in Two-Stage Exchange for Periprosthetic Joint Infection? *J Arthroplasty*. 2020;35(10):2996-3001.
56. Lin YC, Chen JP, Lee SH, Chang CH, Hu CC, Lin SH. Prognostic Implications of Unexpected Positive Intraoperative Cultures in Two-Stage Knee Arthroplasty Reimplantations: A Minimum Five-Year Retrospective Analysis. *J Arthroplasty*. 2025;40(3):765-72.
57. Singh JA. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:80-5.
58. Kumar A, Tsai WC, Tan TS, Kung PT, Chiu LT, Ku MC. Temporal trends in primary and revision total knee and hip replacement in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(9):538-44.
59. Koh CK, Zeng I, Ravi S, Zhu M, Vince KG, Young SW. Periprosthetic Joint Infection Is the Main Cause of Failure for Modern Knee Arthroplasty: An Analysis of 11,134 Knees. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(9):2194-201.
60. Charette RS, Melnic CM. Two-Stage Revision Arthroplasty for the Treatment of Prosthetic Joint Infection. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(3):332-40.
61. Bourne RB. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard-in the affirmative. *J Arthroplasty*. 2004;19(4 Suppl 1):69-72.

62. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials*. 2004;25(3):545-56.
63. James A, Larson T. Acute renal failure after high-dose antibiotic bone cement: case report and review of the literature. *Ren Fail*. 2015;37(6):1061-6.
64. Menge TJ, Koethe JR, Jenkins CA, Wright PW, Shinar AA, Miller GG, et al. Acute kidney injury after placement of an antibiotic-impregnated cement spacer during revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012;27(6):1221-7 e1-2.
65. Edelstein AI, Okroj KT, Rogers T, Della Valle CJ, Sporer SM. Systemic Absorption of Antibiotics From Antibiotic-Loaded Cement Spacers for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2018;33(3):835-9.
66. Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W, Anagnostakos K. In vivo and in vitro studies of antibiotic release from and bacterial growth inhibition by antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate hip spacers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):332-5.
67. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty*. 1998;13(3):331-8.
68. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459-69.
69. McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 1992;14(1):320-39.
70. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther*. 2007;29(6):1107-15.
71. Wentworth SJ, Masri BA, Duncan CP, Southworth CB. Hip prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement for the treatment of infections following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A Suppl 2:123-8.
72. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):871-82.
73. Voleti PB, Baldwin KD, Lee GC. Use of static or articulating spacers for infection following total knee arthroplasty: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(17):1594-9.
74. Luu A, Syed F, Raman G, Bhalla A, Muldoon E, Hadley S, et al. Two-stage arthroplasty for prosthetic joint infection: a systematic review of acute kidney injury, systemic toxicity and infection control. *J Arthroplasty*. 2013;28(9):1490-8 e1.

75. Kalil GZ, Ernst EJ, Johnson SJ, Johansson B, Polgreen PM, Bertolatus JA, et al. Systemic exposure to aminoglycosides following knee and hip arthroplasty with aminoglycoside-loaded bone cement implants. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):929-34.
76. Edelstein AI, Okroj KT, Rogers T, Della Valle CJ, Sporer SM. Systemic absorption of antibiotics from antibiotic-loaded cement spacers for the treatment of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2018;33.
77. Judd H, Benito J, Pannu TS, Villa JM, Higuera CA, Corces A. Nephrotoxicity Related to Antibiotic-Loaded Spacers in a 2-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection. *Orthopedics*. 2023;46(3):e136-e42.
78. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(3):136-47.
79. Kendoff DO, Gehrke T, Stangenberg P, Frommelt L, Bosebeck H. Bioavailability of gentamicin and vancomycin released from an antibiotic containing bone cement in patients undergoing a septic one-stage total hip arthroplasty (THA) revision: a monocentric open clinical trial. *Hip Int*. 2016;26(1):90-6.
80. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102.
81. Lin YH, Chang CJ, Chang CW, Chen YC, Tai TW. The reasons for and mortality of patients unable to receive reimplantation after resection arthroplasty for chronic hip periprosthetic infection. *Int Orthop*. 2022;46(3):465-72.
82. Schulz L, Georgieva D, Haleem A. 330. Risk Factors for Acute Kidney Injury after the Use of Antibiotic Loaded Bone Cement in Orthopedic Surgery – a Retrospective Case-control Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(Supplement_1):S237-S.
83. Vasso M, Capasso L, Corona K, Pola E, Toro G, Schiavone Panni A. Periprosthetic knee infection: treatment options. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022;14(4):37537.
84. Lin YC, Chang CH, Hu CC, Liang YC, Hsieh PH, Lee SH, et al. Safety of vancomycin-loaded cement spacers for treating gram-positive periprosthetic joint infections in two-stage resection arthroplasty among patients with renal insufficiency. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025;26(1):65.
85. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(14):e104.
86. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013;95-B(11):1450-2.
87. Wang Q, Goswami K, Kuo FC, Xu C, Tan TL, Parvizi J. Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection: The Rate and Reason for the Attrition

- After the First Stage. *J Arthroplasty*. 2019;34(11):2749-56.
88. Petis SM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, Berry DJ, Abdel MP. Two-Stage Exchange Protocol for Periprosthetic Joint Infection Following Total Knee Arthroplasty in 245 Knees without Prior Treatment for Infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(3):239-49.
 89. Barton CB, Wang DL, An Q, Brown TS, Callaghan JJ, Otero JE. Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection Following Total Hip or Knee Arthroplasty Is Associated With High Attrition Rate and Mortality. *J Arthroplasty*. 2020;35(5):1384-9.
 90. Cunningham DJ, Kavolus JJ, 2nd, Bolognesi MP, Wellman SS, Seyler TM. Specific Infectious Organisms Associated With Poor Outcomes in Treatment for Hip Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1984-90 e5.
 91. Massin P, Delory T, Lhotellier L, Pasquier G, Roche O, Cazenave A, et al. Infection recurrence factors in one- and two-stage total knee prosthesis exchanges. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(10):3131-9.
 92. Kheir MM, Tan TL, Gomez MM, Chen AF, Parvizi J. Patients With Failed Prior Two-Stage Exchange Have Poor Outcomes After Further Surgical Intervention. *J Arthroplasty*. 2017;32(4):1262-5.
 93. Khan N, Parmar D, Ibrahim MS, Kayani B, Haddad FS. Outcomes of repeat two-stage exchange hip arthroplasty for prosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2019;101-B(6_Supple_B):110-5.
 94. Brown TS, Fehring KA, Ollivier M, Mabry TM, Hanssen AD, Abdel MP. Repeat two-stage exchange arthroplasty for prosthetic hip re-infection. *Bone Joint J*. 2018;100-B(9):1157-61.
 95. Mortazavi SM, O'Neil JT, Zmistowski B, Parvizi J, Purtill JJ. Repeat 2-stage exchange for infected total hip arthroplasty: a viable option? *J Arthroplasty*. 2012;27(6):923-6 e1.
 96. Uchiyama K, Takahira N, Fukushima K, Moriya M, Yamamoto T, Minegishi Y, et al. Two-stage revision total hip arthroplasty for periprosthetic infections using antibiotic-impregnated cement spacers of various types and materials. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:147248.
 97. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(11):2992-4.
 98. Xu C, Tan TL, Li WT, Goswami K, Parvizi J. Reporting Outcomes of Treatment for Periprosthetic Joint Infection of the Knee and Hip Together With a Minimum 1-Year Follow-Up is Reliable. *J Arthroplasty*. 2020;35(7):1906-11 e5.
 99. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic

joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(7):2374-82.

100. Yang CC, Fong Y, Lin LC, Que J, Ting WC, Chang CL, et al. The age-adjusted Charlson comorbidity index is a better predictor of survival in operated lung cancer patients than the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):235-40.

101. Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty.* 2013;28(9):1486-9.

102. Gibbons EA, Hopkins TL, Escobar MR, Yang L, Walter E, Cadena-Zuluaga J. 234. Dalbavancin versus Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy with Vancomycin for Treatment of Bone and Joint Infections in a Veteran Population. *Open Forum Infectious Diseases.* 2021;8(Supplement_1):S226-S.

103. Kelly MP, Gililland JM, Blackburn BE, Anderson LA, Pelt CE, Certain LK. Extended Oral Antibiotics Increase Bacterial Resistance in Patients Who Fail 2-Stage Exchange for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2022;37(8S):S989-S96.

104. Kozaily E, Chisari E, Parvizi J. Is There a Role for Spacer Exchange in Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection? *J Clin Med.* 2020;9(9).

105. Abdel MP, Barreira P, Battenberg A, Berry DJ, Blevins K, Font-Vizcarra L, et al. Hip and Knee Section, Treatment, Two-Stage Exchange Spacer-Related: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty.* 2019;34(2S):S427-S38.

106. Fehring KA, Abdel MP, Ollivier M, Mabry TM, Hanssen AD. Repeat Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Knee Infection Is Dependent on Host Grade. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(1):19-24.

107. Shichman I, Ward SA, Lu L, Garceau S, Piuze NS, Seyler TM, et al. Failed 2-Stage Revision Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection-Patient Characteristics and Outcomes. *J Arthroplasty.* 2023;38(10):2177-82.

108. Tan TL, Goswami K, Kheir MM, Xu C, Wang Q, Parvizi J. Surgical Treatment of Chronic Periprosthetic Joint Infection: Fate of Spacer Exchanges. *J Arthroplasty.* 2019;34(9):2085-90 e1.

109. Klemm C, Smith EJ, Tirumala V, Bounajem G, van den Kieboom J, Kwon YM. Outcomes and Risk Factors Associated With 2-Stage Reimplantation Requiring an Interim Spacer Exchange for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2021;36(3):1094-100.

110. Fagotti L, Tatka J, Salles MJC, Queiroz MC. Risk Factors and Treatment Options for Failure of a Two-Stage Exchange. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(3):420-7.

111. Huang YY, Hu CC, Lee SH, Chang CH, Lin SH, Lin YC. Rethinking Repeat Two-Stage Knee Exchange Arthroplasty: Outcomes, Risks, and Decision-Making. J Arthroplasty. 2025.