

# 台灣腎臟移植的過去、現在與未來

黃嘉宏<sup>1</sup> 連榮達<sup>2</sup> 吳明儒<sup>3</sup> 陳呈旭<sup>3</sup> 徐國雄<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> 林新醫院 腎臟科

<sup>2</sup> 中山醫學大學附設醫院 腎臟科

<sup>3</sup> 台中榮民總醫院 腎臟科

## 摘要

腎臟移植是末期腎衰竭患者最好的治療模式，不只改善了生活品質，也明顯提高病人之存活率。自從李俊仁教授於 1968 年執行亞洲第一例腎臟移植以來，台灣腎臟移植之歷史至今已屆滿五十年，在移植醫學界的先驅們多年的努力之下，已建立起一套完整的制度，為亞洲地區之楷模。移植病人及移植腎之存活率均不亞於歐美先進國家。然而，腎臟移植並非十全十美，病人仍須面臨許多嚴苛的挑戰如排斥、感染、腫瘤、心血管疾病等。對於慢性排斥，目前仍無有效的治療。台灣末期腎衰竭患者之發生率及盛行率均為世界首位。然而，由於器官之短缺，有幸接受腎臟移植者少之又少，僅佔所有尿毒症患者的 4%。此一強烈的反差是台灣未來需要面對的嚴肅課題。

**關鍵詞：**腎臟移植 (Renal transplantation)  
末期腎臟病 (End-stage renal disease)  
器官捐贈 (Organ donation)

## 引言

根據台灣腎臟醫學會所作之調查，並提供給美國腎臟資料庫系統 (United States Renal Data System, USRDS) 之報告<sup>1</sup>，台灣末期腎臟病的發生率為每百萬人口 476 人，盛行率為每百萬人口 3317 人。兩者皆高居世界第一。從腎臟醫學會統計資料<sup>2</sup> 及衛生福利部國民健康署之台灣腎臟病年報<sup>3</sup> 來看，造成末期慢性腎臟病的主要原因依序為糖尿病，慢性腎小球腎炎、高血壓及慢性腎間質疾病，特別是糖尿病從 2001 年起就超越慢性腎小球腎炎成為尿毒症之罪魁禍首<sup>2</sup>。然而台灣末期腎臟病接受腎臟移植的比率

卻只佔所有末期腎臟病人的 4%，即每百萬人口 11.2 人，在 USRDS 的排名中為倒數第三名<sup>1</sup>。由此可見，台灣的腎臟移植仍有極大的發展空間。

## 歷史沿革

1954 年波士頓 Peter Bent Brigham 醫院 (PBBH) (目前稱為 Brigham and Women 醫院，為哈佛大學教學醫院之一) 的 Murray 醫師所領導的團隊完成了人類史上第一次成功的腎臟移植。因為是同卵雙胞胎間的腎臟移植，因此沒有排斥的干擾。此一劃時代的成就震驚了全世界，也間接促成台大醫院急起直追。1963 年台

大醫院派遣一般外科李俊仁醫師前往哈佛大學進修兩年，期間李醫師在 PBBH 參與好幾次腎臟移植，其中包括人類第一次非同卵雙胞胎的腎臟移植 (1964 年)。李教授在其回憶錄：「生命的火焰」<sup>4</sup> 一書中詳細的描述了當年立志從事器官移植的心路歷程。李教授回國後不久，就在 1968 年 5 月 27 日完成了亞洲第一例活體腎臟移植。隨後在 1969 年 5 月 24 日完成了亞洲第一例屍體腎臟移植。因此，台灣堪稱亞洲地區腎臟移植的先驅。李教授在 1971 年發表了最初 11 例腎臟移植的經驗<sup>5</sup>。這 11 例包括 3 例屍腎移植及 8 例親屬腎臟移植，追蹤時間為 3 至 30 個月不等。李教授在這篇文章中詳細描述了手術方法、免疫抑制劑之使用、術後之併發症及存活狀況，堪稱台灣及亞洲地區移植醫學界的經典之作。有趣的是其中 9 例也同時接受了雙側腎臟切除，主要的目的之一是為了控制血壓。因為後來各種強而有力的降血壓藥物被陸續發明，目前的觀念則認為無需作此一處理。當時所使用之免疫抑制劑為 prednisolone 每日 100-300 毫克及 azathioprine 每天每公斤體重 5-7 毫克。相較於目前的多重選擇，實在不可同日而語，也可以想見當年照顧腎臟移植病人之辛苦。台灣於 1987 年 6 月 19 日公布「人體器官移植條例」<sup>6</sup>，更於 1987 年 9 月 17 日率先亞洲各國，立法公告「腦死判定程序」<sup>7</sup>。鄰國如日本則是在 1997 年，而韓國更遲至 2000 年才立法承認腦死的觀念。2002 年 3 月 7 日台灣成立「器官捐贈移植登錄中心」。此一中心為當年的衛生署捐助設立之財團法人機構。負責建立一套公平、公開、透明化之器官分配原則<sup>8</sup>。以腎臟移植為例，除了一些基本分配原則外，另設有一份等候者評分標準表。其評分項目涵蓋等候時間、人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 符合配對、病患年齡、血型、B、C 肝炎病毒感染等項目。為了鼓勵活體腎臟移植，在這套評分系統裏特別加入一項非醫學評分，即曾為活體器官捐贈者，如今變成腎臟移植等待者可以加 4 分。根據這一套評分系統，每當有大愛器官捐贈者出現時，電腦即可根據捐贈者及腎臟移植等待者之資料，為每一

位等候者計算分數，由大而小依序分配腎臟。至於「腎臟移植醫院」及「腎臟移植醫師」之資格，也訂有一套嚴格的標準<sup>9</sup>。由於腎臟移植需要一個團隊及周邊配合單位，因此規定移植醫院必需是評鑑優等之區域醫院等級以上，具有專任外科專科醫師及泌尿專科醫師各二名以上，且至少有腎臟移植醫師一名。至於腎臟移植醫師的資格亦有明確的規定<sup>9</sup>，其中之一是至少擔任腎臟移植手術第一助手達 20 例及術後照顧 20 例。綜合上述，可見台灣之腎臟移植發展，歷史悠久，制度完善，名列亞洲前茅。表一列舉台灣器官移植醫學發展的重要里程碑。

## 免疫抑制劑之發展

人類早在 20 世紀初期就嘗試動物及人體的腎臟移植<sup>10</sup>，然而，人們在當時並無「排斥」的概念，也沒有任何免疫抑制劑可以使用。因此，所有的嘗試都失敗了。人類的第一次成功的腎臟移植是在 1954 年由 Murray 醫師所領導的團隊在美國波士頓 Brigham and Women 醫院所完成<sup>11</sup>。這是一對同卵雙生子間的器官移植，因此沒有排斥的問題。也大約在這個時候，人類發明了第一種免疫抑制劑：可體松 (cortisone)。在六十年代，6-MP (Mercaptopurine, Azathioprine) 陸

表一：台灣器官移植醫學里程碑

日期	重要里程碑
1968/5/27	第一例活體腎臟移植
1969/5/24	第一例屍體腎臟移植
1984/3/22	第一例肝臟移植
1984/4/1	第一例胰臟移植
1985/8/15	台灣移植醫學會誕生
1987/6/19	人體器官移植條例公布實施
1987/7/17	第一例心臟移植
1987/9/17	公告腦死判定程序
1991/7/10	第一例單肺臟移植
1996/2/24	第一例雙肺臟移植
2002/3/7	器官捐贈移植登錄中心成立
2004/11/22	第一例血型不相容活體腎臟移植
2007/10/27	第一例小腸移植

續發明，成為控制排斥的藥物。如前所述，台灣早期的腎臟移植即以類固醇 (prednisolone) 和移護寧 (Azathioprine, Imuran) 為主要的抗排斥藥物。七十年代環孢靈 (Cyclosporin A, CsA) 的發明是人類器官移植歷史的重要里程碑<sup>12</sup>。台灣也於 1985 年由 Sandoz 藥廠 (後來併入諾華藥廠, Novartis) 引進環孢靈水劑 (Sandimmun neoral oral solution<sup>®</sup>)，並於 2001 年引進環孢靈膠囊 (Sandimmun neoral capsule<sup>®</sup>)。前者人體吸收率較不穩定，使用起來也比較麻煩，需要置於玻璃容器內加果汁或牛奶使用。後者為原型經過改良 (微乳化, microemulsified)，吸收率較穩定，使用起來也比較簡單。合併使用類固醇、環孢靈及移護寧使得腎臟移植後第一年的急性排斥率由超過百分之五十大幅下降至百分之三十以下<sup>13</sup>。九十年代 FK506 (Tacrolimus, prograf<sup>®</sup>) 則是異軍突起<sup>14</sup>，挾帶其優異的抗排斥效果橫掃全球。台灣也於 1998 年由藤澤藥廠 (Fujisawa) (後來改名為阿斯泰來藥廠, Astellas) 引進。該藥廠並於 2009 年引進緩釋型之 FK506 (Advagraf<sup>®</sup>)。此種劑型因為一天只要使用一次，因此也改善了病人之醫囑遵從性 (adherence)。我們的研究也發現使用 advagraf 其血中 FK506 濃度之變異度 (variability) 明顯下降<sup>15</sup>，而抗排斥藥物如環孢靈血中濃度之變異度越大則慢性排斥率會上升<sup>16</sup>。我們在另外一種抗排斥藥物：斥消靈 (sirolimus) 的研究也發現類似的結果<sup>17</sup>。FK506 和 Cs A 雖然化學結構式不一樣，但是都屬於 calcineurin 抑制劑，而 calcineurin 是 T 淋巴球活化的過程中，極具關鍵性的磷酸酶 (phosphatase)。Calcineurin 可以使活性 T 細胞核因子 (Nuclear factor of activated T-cells, NFAT) 去磷酸化，使其得以從細胞質進入細胞核，並與細胞激素 (如 Interleukin 2) 之 DNA 結合。啟動細胞激素之製造。由於多數臨床研究顯示 FK 506 之抗排斥效果優於 CsA，因此 FK 506 逐漸取代 CsA 而成為主流抗排斥藥物。由於 FK 506 極為昂貴，因此健保局要求必需有足夠的證據顯示其療效，這也促成了台灣有史以來在移植醫學界的第一次多中心的人體試驗。此一研究結果也在亞洲移植醫學會發表<sup>18</sup>。其後台灣在 1998 年由羅氏藥廠引進另一類抗排

斥藥物：Mycophenolic acid (MPA)，商品名 Mycophenolate Mofetil<sup>®</sup> (MMF，山喜多)，2003 年則由諾華藥廠引進另一種 MPA：Mycophenolic sodium (Myfortic<sup>®</sup>，睦體康)。MPA 藥理作用類似移護寧，都是屬於「抗代謝」型藥物 (Antimetabolites)，因為可以抑制淋巴球合成 DNA 和 RNA 時所特有之新路徑 (de novo pathway) 而不影響一般細胞合成 DNA 和 RNA 時所使用的另一條路徑 (救援路徑, salvage pathway)，因此具有「淋巴球專一性」，是較移護寧更強的免疫抑制劑。MPA 目前已逐漸取代了移護寧，成為免疫抑制的另一類主流藥物。另外一類藥物：mTOR (mammalian target of rapamycin) 抑制劑則由惠氏藥廠 (後來併入輝瑞藥廠) 於 2002 年引進 Sirolimus (Rapamune<sup>®</sup>，斥消靈)。隨後，諾華藥廠也於 2008 年引進 Everolimus (Certican<sup>®</sup>，卓定康)。mTOR 是淋巴球經由活化後要進入成熟期過程中重要之蛋白質。mTOR 傳遞之訊號可以使細胞周期從 G1 進入 S 期，並促進 DNA 之合成。此為細胞分裂必要之步驟。因此，mTOR 抑制劑藉由抑制淋巴球之增生達到其抗排斥的效果。mTOR 抑制劑是獨樹一格的免疫抑制劑<sup>19</sup>。除了具有抗排斥的效果之外，也具有抗纖維化 (Anti-fibrosis)<sup>20</sup> 的效果。由於 mTOR 路徑與腫瘤之發展有密切關係，因此 mTOR 抑制劑也具有抗腫瘤的潛能<sup>21</sup>。我們根據一項健保資料庫的研究<sup>22</sup>，發現在台灣腎臟移植病人最常用的免疫抑制劑為類固醇、FK506 及 MMF。使用 mTOR 抑制劑者也達到 23% 之多。

因為腎臟移植術後的第一年是急性排斥的好發期，因此常在手術前後給予強而有力的免疫抑制劑即所謂「誘導治療」(induction therapy)。常用的藥物如第二介白素接受體拮抗劑 (interleukin-2 receptor antagonist) 包括 Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>) 及 Daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>)。前者由諾華藥廠於 1999 年引進台灣，後者為羅氏藥廠所引進但已經下市。其他用於誘導治療的藥物還包括抗胸腺球蛋白 (antithymocyte globulin)、抗淋巴球球蛋白 (Antilymphocyte globulin) 和抗 B 細胞單株抗體 (Rituximab, MabThera<sup>®</sup>)。表二列舉台灣引進重要免疫抑制劑之年代。

表二：台灣引進重要免疫抑制劑之年代

年代	免疫抑制劑	類別
1985	Cyclosporine solution	Calcineurin 抑制劑
1998	Tacrolimus	Calcineurin 抑制劑
1998	Mycophenolate mofetil	抗代謝物
1999	Basiliximab	第二介白素接受器拮抗劑
2001	Cyclosporine capsule (microemulsified)	Calcineurin 抑制劑
2002	Sirolimus	m-TOR* 抑制劑
2003	Mycophenolate sodium	抗代謝物
2008	Everolimus	m-TOR 抑制劑
2009	Tacrolimus, prolonged-release	Calcineurin 抑制劑

\*mammalian target of rapamycin.

## 腎臟移植存活率

腎臟移植存活率可以分為兩種；其一是病人存活率，另外則是移植腎存活率。根據國家衛生研究院所發表的 2017 年台灣腎病年報<sup>3</sup>，透析病人的五年存活率為 58.9%，十年存活率為 35.3%。至於腎臟移植病人第一年存活率為 97.7%，五年存活率為 92.3%，十年存活率為 80.7%。很顯然的，儘管腎臟移植病人會面臨諸多挑戰，如感染、排斥、惡性腫瘤……等等，其病人存活率仍遠高於透析病人。至於移植腎之一年存活率為 93.7%，五年存活率為 85.3%，而十年之存活率為 71.6%。亦即超過七成的病人之移植腎可以使用十年以上。根據美國腎臟登錄系統 (USRDS) 最近發佈的 2017 年報<sup>1</sup>，美國一年移植腎存活率為 96.1%，五年為 84.3%，十年為 66.9%。從以上的數據可以看出台灣腎臟移植之存活率與美國相當。至於腎臟移植之病人存活率，在美國又分為屍腎移植及活體移植，其五年之病人存活率分別為 75.6% 及 87.6%，均低於台灣約 92.3% (五年病人存活率，不分腎臟來源)。我們分析台中榮總 1983 到 2012 年總共 520 例腎臟移植之結果<sup>23</sup>，其中死亡人數為 83 人。死因第一位是感染 (44.6%)，其次是心血管疾病 (21.7%) 及惡性腫瘤 (12.0%)。我們同時分析不同移植年代與死亡原因之演變，發現最近的 14 年，心血管疾病已經超越感染

(18.2%)，而成為主要的死亡原因 (27.3%)。尿毒症病人死亡原因接近一半是源自於心血管疾病<sup>24</sup>。我們針對一組平均已追蹤 11 年的腎臟移植病人，研究其冠狀動脈鈣化分數 (coronary artery calcium score)，發現鈣化分數在 300 以上者達 27.3%，另外也發現有接近三成 (29.3%) 的病人罹患代謝症候群 (metabolic syndrome)<sup>25</sup>。有代謝症候群的病人其冠狀動脈鈣化分數也顯著升高。可見腎臟移植病人仍屬心血管疾病之高危險族群。

## 腎臟移植之併發症

腎臟移植經過超過半個世紀的發展，如今已是一種成熟的手術。因此，外科併發症並不多見，初期之併發症如輸尿管滲漏，淋巴囊腫 (lymphocele)，血管栓塞等，其發生率都在 5% 以下。後期之併發症較常見的有輸尿管狹窄，腎動脈狹窄，膀胱輸尿管逆流等。內科方面的併發症相對較為常見。主要的併發症包括排斥、感染、惡性腫瘤、代謝性合併症等等。由於免疫抑制劑的高度進展，目前術後第一年的急性排斥率已低於 10%<sup>12</sup>，而第一年的移植腎存活率在 90% 以上。然而隨著時間進展，慢性排斥的機率逐漸增加。目前研究發現，後期之腎功能衰退多半因慢性抗體性排斥 (antibody-mediated rejection) 所引起<sup>26</sup>。其致病機轉為受腎者因接受移植腎所帶來的異

體抗原 (alloantigen) 之刺激，逐漸產生捐贈者特異性抗體 (donor-specific antibody)，此抗體攻擊腎臟內微小血管，造成腎臟小血管之發炎 (microvascular inflammation)，進而形成移植性腎小球病變 (transplant glomerulopathy)，腎小管旁微血管炎 (peritubular capillaritis)，移植性動脈病變 (transplant arteriopathy) 等。腎臟移植病人之感染大部分仍以呼吸道及泌尿道感染較為常見。BK 病毒腎病變為近年來熱門的話題。其盛行率可達 8%<sup>27</sup>。BK 腎病變與免疫抑制劑的過度使用有關。我們的研究發現盛行率為 5.3%，高達 41.2% 之病人因此種感染而造成移植腎失能<sup>28</sup>。另外，結核病之發生率亦較正常人高出許多。我們分析台中榮總 20 年之經驗<sup>29</sup>，在 756 位病人中其發生率為 3.8%，其中肺外結核佔 23%，整體死亡率達 12.9%，是不容輕忽的感染性併發症。惡性腫瘤是另外一個重要的內科併發症。其整體發生率約為正常人的 3-5 倍<sup>30</sup>，且隨移植時間進展，發生率逐年增加。西方人常發生的腫瘤以皮膚癌最常見，台灣則以泌尿上皮細胞癌 (urothelial carcinoma) 最常見。我們統計台中榮總 730 位腎臟移植病人，發現整體惡性腫瘤之發生率達 8.6%<sup>31</sup>。其中 47.6% 為泌尿上皮細胞癌，佔所有癌症之第一位。其次則為肝癌，佔 29%。最近以台灣健保資料庫所作之分析發現<sup>32</sup>，腎臟移植病人之惡性腫瘤發生率為一般民眾的 3.75 倍，女性之發生率又多於男性，分別為一般人的 5.04 與 2.88 倍。前三名之惡性腫瘤發生部位為腎臟 (44.29 倍)，膀胱 (42.89 倍)，及肝臟 (5.07 倍)。由此可見，台灣獨特之腫瘤分佈，與西方國家截然不同。其他之代謝性合併症多半與免疫抑制劑之副作用相關，包括肥胖、高血壓、糖尿病、高尿酸、高血脂……等等。

## 台灣腎臟移植面臨之困境

器官短缺是現階段面臨最大的挑戰，台灣目前透析人口已經超過 8 萬人，等待腎臟移植者有 7436 人<sup>33</sup>，而 2017 年屍腎移植總數為 217 人。可見器官供需存在極大之差距。由於台灣社會屍腎捐贈的風氣仍然不足，因此近年來活

體捐贈逐漸風行。2017 年有 112 例活體腎臟移植，約佔所有腎臟移植的三分之一。根據國際器官捐贈與移植登錄組織 (IRODaT) 於 2012 年發表之資料<sup>34</sup>，顯示台灣每百萬人口活體器官捐贈率為 19.8 人，在世界各國排名第八，高於美國 (15.4 人) 及日本 (14.1 人)，但低於韓國 (40.1 人，世界排名第二)。根據衛福部於 2016 年發表之論文顯示<sup>35</sup>：台灣屍體器官捐贈率已由 2005 年之每百萬人口 6.7 人增加到 2015 年之 10.9 人，為亞洲各國 2015 年屍體器官捐贈率之冠。在活體器官捐贈方面也由 2005 年之每百萬人口 6.9 人增加到 2015 年之 25.1 人。相對的，國人赴海外移植的人數則逐年下降。以腎臟移植為例，2005 年赴海外作移植腎臟的人數為 315 人，到 2015 年則僅有 64 人。雖然海外腎臟移植 (絕大多數為在大陸接受死刑犯器官)，其存活率不亞於台灣本土之腎臟移植<sup>36,37</sup>，然而基於基本人權之普世價值，死刑犯捐贈器官仍然存在許多醫學倫理方面之疑慮。況且研究顯示：海外腎臟移植病人術後十年累計罹患惡性腫瘤的機率 (21.5%) 遠高於台灣本土之移植之病人 (6.8%)<sup>37</sup>，因此不值得鼓勵。活體捐腎風險極低，其死亡率約 0.03%<sup>38</sup>。而術後長期追蹤，發生輕度高血壓及輕微蛋白尿的機會稍有增加，但存活率與一般人無顯著差異。然而最近的研究顯示<sup>39</sup>，活體捐腎者其長期罹患末期腎臟病之風險高於正常人，約為 0.2-0.5%，但整體而言其發生率仍低。因此在器官短缺的情況之下，世界各國仍然積極推廣活體移植。另一個可以增加器官來源的作法是使用「廣義器官」 (expanded criteria donor, ECD)，所謂 ECD 是指捐贈者已知有高血壓，腦中風或高齡等可能影響腎臟功能之情況，相較於標準器官 (standard criteria donor) 其器官品質較差。即使如此，接受 ECD 的腎臟移植仍然比透析治療存活率較佳<sup>40</sup>。2017 年 12 月 26 日衛生福利部公布「心臟停止死亡後器官捐贈作業參考指引」，准許使用無心跳捐贈者 (Non-Heart beating donor) 的器官。使用此類器官，其腎臟恢復期較長，原發性無功能 (primary nonfunction) 的機會較大，但長期之存活率則無顯著差異<sup>41</sup>。另外一個可以

增加腎臟來源的方法是在國外已經行之多年的「配對交換捐贈」(Paired-exchange donation)。即兩對原欲作親屬捐贈的家人，檢查結果發現各別捐贈者與受贈者之交叉試驗 (cross match test) 都呈現陽性反應。在此情況之下，如果貿然移植將造成超急性排斥。假設彼此交換捐贈者就可以使交叉試驗呈現陰性反應，則交換兩家人的捐贈者就互不衝突，可以兩全其美。此種捐贈在台灣最近也獲得法律許可，只待部分細節確認即可實施。另外，根據「器官捐贈移植登錄中心」的資料，全國合格的腎臟移植醫院共 36 家，分別位於北區 16 家、中區 10 家、南區 9 家、東區 1 家。然而，其中積極從事腎臟移植工作且成績斐然者不到一半。根據一項台北榮總的研究統計<sup>42</sup>，高移植量的醫院其病人及移植腎之長期存活率都較低移植量的醫院來得高，而各種併發症之發生率也較低。高移植量的醫院其住院天數較短，花費也較少。基於各移植醫院水準不一，器官得來不易，而健保資源有限的多重考量，如何去蕪存菁是必須面對的課題。

## 結語

台灣之腎臟移植至今已屆滿五十年，是亞洲地區的腎臟移植先驅，成績斐然，不輸歐美先進國家。然而相對於台灣慢性腎臟病之高盛行率，及民眾屍腎捐贈之意願仍然低落，器官供應遠不及於需求。如何開發更多的器官來源，並使其作最佳分配，以獲取最好的存活率，是台灣，也是世界各國努力的方向。另外，長期之腎臟移植病人面臨的最大挑戰是慢性排斥，目前並無有效的治療。這些病人終究會面臨移植腎失能之結局，成為另一批等待腎臟移植者，使得等待名單更長。因此，如何避免慢性排斥之發生是比較務實的作法。過去半個世紀免疫抑制劑之發展雖然突飛猛進，大大的減少急性排斥之發生，並提升術後一年的移植腎存活率，然而長期存活率並沒有同等程度之進步<sup>43</sup>。如何克服這個瓶頸是人類共同的課題。此外，如何讓腎臟移植病人活得更久、更有生活品質也是大家關注的議題。大部分的併

發症是免疫抑制劑帶來的副作用。因此，如何讓病人維持一個免疫耐受 (immune tolerance) 的狀態，永遠不需要服用抗排斥藥物，更是人類夢寐以求的夢想。

## 參考文獻

1. The 2017 annual data report, United States Renal Data System, Volume 2, Chapter 11: International comparison, 2017. <https://www.usrds.org/2017/view/Default.aspx>
2. Yang WC, Hwang SJ, Taiwan Society of Nephrology. Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: the impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3977-82.
3. 衛生福利部國民健康署，財團法人國家衛生研究院，台灣腎臟醫學會。2017台灣腎病年報。2018年。
4. 李俊仁。開創台灣器官移植醫學新紀元。摘自：生命的火焰。新新聞文化事業股份有限公司。2002; Ch 6, 124-36.
5. Lee CJ, Lee CS, Chen WY, Yen TS, Hsieh YF, Lin TY. Renal allotransplantation in patients with terminal renal insufficiency. *J Formosa Med Asso* 1971; 70: 175-98.
6. 財團法人器官捐贈移植登錄中心。人體器官移植條例 (民國104年7月1日修正) [https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=25&pid=8&doc\\_id=984](https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=25&pid=8&doc_id=984).
7. 財團法人器官捐贈移植登錄中心。腦死判定準則 (民國101年12月17日修正) [https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=26&pid=8&doc\\_id=987](https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=26&pid=8&doc_id=987).
8. 財團法人器官捐贈移植登錄中心。人體器官移植分配及管理辦法 (民國103年09月10日修正) [https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=99&pid=27&doc\\_id=1055&rn=-2110497028](https://www.torsc.org.tw/docDetail.jsp?uid=99&pid=27&doc_id=1055&rn=-2110497028).
9. 衛生福利部。施行器官摘取移植手術核定及管理辦法 <https://www.mohw.gov.tw/dl-38275-2b4bdb0d-db38-4ab2-b79c-dfd5f741c5e2.html>.
10. Hamilton DN, Reid WA. Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 289.
11. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol* 2006; 176: 888-90.
12. Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25: 493-504.
13. Zand MS. Immunosuppression and immune monitoring after renal transplantation. *Seminars Dial* 2005; 18: 511-9.
14. Starzl TE, Todo S, Demetris AJ, Fung JJ. Tacrolimus (FK506) and the pharmaceutical/academic/regulatory gauntlet. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6 Suppl 1): S7-14.
15. Wu MJ, Cheng CY, Chen CH, et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92: 648-52.
16. Kahan BD, Welsh M, Urbauer DL, et al. Low intraindividual variability of cyclosporin A exposure reduces chronic rejection incidence and health care costs. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1122-31.

17. Wu MJ, Shu KH, Lian JD, Yang CR, Cheng CH, Chen CH. Impact of variability of sirolimus trough level on chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2008; 40: 2202-5.
18. Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, et al. A multicenter trial of FK506 as rescue therapy for renal transplant recipients in Taiwan. *Transplant Proc* 1998; 30: 3584-6.
19. Geissler EK, Schlitt HJ. The potential benefits of rapamycin on renal function, tolerance, fibrosis, and malignancy following transplantation. *Kidney Int* 2010; 78: 1075-9.
20. Wu MJ, Wen MC, Chiu YT, Chiou YY, Shu KH, Tang MJ. Rapamycin attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2029-36.
21. Wu MJ, Chang CH, Chiu YT, et al. Rictor-dependent AKT activation and inhibition of urothelial carcinoma by rapamycin. *Urol Oncol* 2012; 30: 69-77.
22. Tsai SF, Cheng CY, Shu KH, Wu MJ. Trends in maintenance immunosuppressive drugs used in Taiwanese kidney transplant recipients: an analysis of the national health insurance research database. *Transplant Proc* 2012; 44: 190-2.
23. Shu KH, Ho HC, Wen MC, et al. Changing pattern of mortality in renal transplant recipients: A single-center, 30-year experience. *Transplant Proc* 2014; 46: 442-4.
24. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016; 388: 276-84.
25. Shu KH, Tsai IC, Ho HC, et al. Coronary artery calcification in kidney transplant recipients with long-term follow-up. *Transplant Proc* 2012; 44: 687-90.
26. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 388-99.
27. Cannon RM, Ouseph R, Jones CM, Hughes MG, Eng M, Marvin MR. BK viral disease in renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 576-9.
28. Wen MC, Lian JD, Chang HR, et al. Polyomavirus nephropathy in renal allograft: prevalence and correlation of histology with graft failure. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 615-9.
29. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006; 8: 148-56.
30. Wong G1, Chapman JR. Cancers after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008; 22: 141-9.
31. Wu MJ, Lian JD, Yang CR, et al. High cumulative incidence of urinary tract transitional cell carcinoma after kidney transplantation in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1091-8.
32. Li WH, Chen YJ, Tseng WC, et al. Malignancies after renal transplantation in Taiwan: a nationwide population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 833-9.
33. 財團法人器官捐贈移植登錄中心. <https://www.torsc.org.tw/>, googled on August 19, 2018.
34. International registry in organ donation and transplantation. <http://www.irodat.org/>. googled on August 19, 2018.
35. Wang TH, Chang YP, Chiang WL. Improving donation rates in Taiwan. *Transplantation* 2016; 100: 2235-7.
36. Shu KH, Wu MJ, Chen CH, Cheng CH, Lian JD. Outcome of kidney transplantation using organs from executed prisoners: Is it justified beyond the ethical issue? *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 193-9.
37. Tsai MK, Yang CY, Lee CY, Yeh CC, Hu RH, Lee PH. De novo malignancy is associated with renal transplant tourism. *Kidney Int* 2011; 79: 908-13.
38. Ghods AJ. Living kidney donation: The outcomes for donors. *Int J Organ Transplant Med* 2010; 1: 63-71.
39. Lam NN, Lentine KL, Levey AS, Kasiske BL, Garg AX. Long-term medical risks to the living kidney donor. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 411-9.
40. Ojo AO. Expanded criteria donors: process and outcomes. *Semin Dial* 2005; 18: 463-8.
41. Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int* 2015; 88: 241-9.
42. Tsao SY, Lee WC, Loong CC, Chen TJ, Chiu JH, Tai LC. High-surgical-volume hospitals associated with better quality and lower cost of kidney transplantation in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2011; 74: 22-7.
43. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450-62.

# The Past, Present and Future of Renal Transplantation in Taiwan

Chia-Hung Huang<sup>1</sup>, Jong-Da Lian<sup>2</sup>, Ming-Ju Wu<sup>3</sup>, Cheng-Hsu Chen<sup>3</sup>, and Kuo-Hsiung Shu<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Lin-Shin Hospital, Taichung, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Chung-Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan;*

<sup>3</sup>*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan*

Renal transplantation is the best treatment modality for patients with end-stage renal disease, not only because it improves quality of life but also promotes long term survival. It has been 50 years since the first renal transplantation in Asia performed by Professor Chun-Jean Lee in 1968. With the great efforts of transplant pioneers, Taiwan is the leading country in Asia with regards to the legislation of laws in organ transplantation. Statistical analysis of both patient and graft survival revealed an excellent results comparable with western developed countries. However, renal transplant recipients are facing many challenges, such as rejection, infection, malignancy and cardiovascular diseases. Currently, there is no effective treatment for chronic rejection. Taiwan ranks first in the incidence and prevalence of end-stage renal failure around the world. On the contrary, only 4% of the uremic patients undergo renal transplantation due to shortage of organ. The big discrepancy between supply and demand is a serious problem in Taiwan and warrants effective solutions in the future. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 34-41)