



國立臺灣大學醫學院護理學系研究所

碩士論文

Department of Nursing

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

心臟移植病人的腎功能變化

Changes in renal function after heart transplantation

曹傳怡

Chuan-I Tsao

指導教授：陳佳慧博士

Advisor: Cheryl Chia-Hui Chen, Ph.D.

中華民國 105 年 1 月

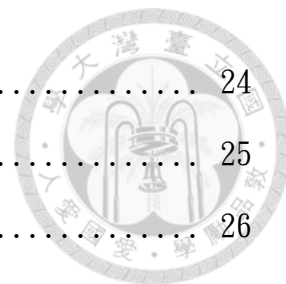
January, 2016

目錄



致謝.....	i
中文摘要.....	ii
英文摘要.....	iii
第一章 緒論.....	1
第一節 研究問題及重要性.....	1
第二節 研究目的.....	3
第二章 文獻查證.....	4
第一節 哪些人需要進行心臟移植？.....	4
第二節 心臟移植腎功能不全的定義.....	5
第三節 腎臟功能的評估.....	7
第四節 心臟移植後腎功能不全的盛行率.....	10
第五節 心臟移植病人腎功能的變化趨勢.....	11
第六節 影響移植病人腎功能變化的因素.....	12
第七節 心臟移植腎功能不全的影響.....	18
第三章 研究設計.....	19
第一節 研究架構.....	19
第二節 研究假設.....	20
第三節 研究方法.....	21
第四節 研究對象.....	22
第五節 研究工具.....	23

第六節 資料收集.....	24
第七節 研究變項操作型定義.....	25
第八節 資料分析與處理.....	26
第九節 研究倫理.....	27
第四章 研究結果.....	28
第一節 研究對象之基本屬性.....	30
第二節 以血清肌酸酐來看病人腎功能變化.....	35
第三節 以腎絲球濾過率來看病人腎功能變化.....	37
第四節 以慢性腎臟病分期來看病人腎功能變化.....	39
第五節 末期腎臟衰竭.....	42
第六節 移植後第五年病人腎功能的危險分析.....	43
第五章 討論.....	46
第一節 移植病人腎功能變化趨勢.....	46
第二節 影響腎功能變化的因素.....	49
第六章 結論與建議.....	53
第七章 研究限制與未來研究建議.....	55
參考資料.....	56



圖目錄

圖一、研究架構圖	19
圖二、心臟移植後血清肌酸酐濃度的變化	35
圖三、不同組別的血清肌酸酐濃度變化	36
圖四、心臟移植後腎絲球濾過率(GFR)的變化	37
圖五、不同組別的腎絲球濾過率(GFR)變化	38
圖六、依慢性腎臟病(CKD, CHRONIC KIDNEY DISEASE)GFR 各分期人數百分比	39
圖七、不同組別依慢性腎臟病(CKD, CHRONIC KIDNEY DISEASE) 各分期人數百分比變化	41



表目錄

表一、不同免疫抑制方案的 CNI(CALCINEURIN INHIBITORS)類藥物血中濃度.....	28
表二、1987~2014 年間接受心臟移植病患基本屬性.....	31
表三、與病患心臟及移植手術相關變項.....	33
表四、與病人的腎臟功能相關之變項.....	34
表五、影響移植第五年腎功能之單變項分析.....	44
表六、影響移植第五年腎功能之多變項分析.....	45





致謝

這份論文的完成，對自己來說是生涯重要成果。感謝所有支持我鼓勵我幫助我的人，如果沒有你們，我無法順利完成人生中很重要的里程碑。

首先要感謝我的家人。臨床工作多年後重返校園，謝謝先生和兩個女兒的支持，聽著我分享學校生活點滴，看著我抱書本苦讀，給我許多建議與鼓勵，讓我能專心且開心地完成學業。

再來要感謝陳佳慧老師。剛入學時，對一切都不熟悉，對於未來要做什么也不是很確定，老師非常有耐心的提點我，並花許多時間指導及修改我的研究思緒與寫作能力，亦師亦友般情誼是我最珍惜的記憶。同時也感謝王水深教授、周迺寬醫師與蔡孟昆醫師，無論是在我的工作領域和學業，任何時刻總給我最大的鼓勵與支持，讓我能繼續進步。

還要謝謝我在台大醫院移植小組的好姐妹們，一直在默默支持我；以及我的碩碩班同學們，在我這種年齡還能擁有如此純真友情，給我無限的關懷與協助，真的好喜歡和大家相處的時光。

再返校園，對我而言是有著無形的壓力，這段日子裡我又開始進場看棒球，支持最愛的兄弟，大力敲著加油棒，大聲唱著應援歌曲，體會到不要怕挫折或失敗，告訴自己，「盡力去做，就對了！」，面臨壓力，想法就要越簡單。

最後要特別感謝所有器官捐贈移植的病患與家屬，因為有你們，愛才得以延續！畢業，其實是另一段新的開始。這兩年半的時光，讓自己眼界更開闊，思考更深入，期許自己未來能秉持初心，繼續在器官移植的領域努力！

傳怡謹致於

台灣大學護理學系研究所

2016.1.13

中文摘要



心臟移植後腎功能不全的發生，隨著心臟移植成功率增加與存活期的變長，成為一個越來越常見的問題。根據文獻，心臟移植病人的腎功能會隨時間變化，多在術後一年左右發生明顯變化，這種隨時間變化的情形，主要來自手術當時和術後早期的影響。台灣末期腎臟病的發生率和盛行率皆高居世界之冠，對於心臟移植病人腎功能變化之瞭解多來自國外文獻研究，本土性研究僅討論末期腎臟衰竭長期透析，缺乏腎臟功能變化的趨勢與可能影響因素。本研究旨在瞭解本土性心臟移植病人的腎功能變化的趨勢，並分析影響腎功能變化的風險因素。採縱貫性世代研究，於台灣北部某一醫學中心，收集心臟移植病患術後五年內的腎臟功能及相關變項進行分析，同時檢視使用兩組不同免疫抑制藥物方案的病人腎臟功能。研究結果發現，心臟移植病人腎臟功能由移植前到術後三個月有明顯變化，之後的五年間維持穩定；經由羅吉斯回歸多項式分析結果：不同免疫抑制藥物方案的組別、移植時年齡、缺血性心臟病和移植術前腎功能對病人在移植術後五年 GFR 小於 $60 \text{ ml/min}1.73\text{m}^2$ 的風險是有顯著統計意義。此為首份針對心臟移植病人腎臟功能變化的本土性研究結果，提供移植醫療團隊能及早評估，針對影響因素篩檢高危險群，提供適當醫療或進行轉介，延緩腎臟功能惡化的進程。

關鍵字：心臟移植、腎功能變化、腎臟衰竭、慢性腎臟病、腎功能不全

英文摘要




Renal insufficiency after heart transplantation is a frequently observed comorbidity. We sought to describe the renal function over time, to assess the risk factors associated with chronic renal disease (CKD) development. A retrospective study was conducted in National Taiwan University Hospital (NTUH). A total of 422 adult heart transplant recipients were included. The result had shown that an initial steep decay within 3 months after transplant is followed by a less pronounced decline thereafter. The mean follow time was 41.1 ± 22.7 months. The risk factor for the development of $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ after heart transplant includes pre-transplant glomerular filtration rate (GFR) value, transplant age, ischemic cardiomyopathy and immunosuppression protocols.

keyword : heart transplantation, renal insufficiency, immunosuppression

第一章 緒論

第一節 研究問題及重要性




腎功能不全(renal insufficiency)是心臟移植後常見的伴隨症狀之一。心臟移植是目前對於末期心臟衰竭(heart failure; HF)最有效的治療方式。由於外科技術的進步、器官保存方法的改進及免疫抑制藥物的發展，心臟移植存活率在近年有所改變。根據國際心肺移植學會(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)的統計報告，心臟移植1年存活率由早年的76.9%增加到81%，5年存活率也可以由62.7%增加到69%(Jokinen et al., 2010)。隨著病人移植時間的增長，也會增加病人許多伴隨狀況(comorbidity)的發生，腎功能不全就是其中之一。國際心肺移植學會(ISHLT)分析2003至2010年12612例心臟移植，血清肌酸在移植術後第一年大於2.5mg/dL的盛行率是6%，在第三和五年分別為11%和16%(Stehlik et al., 2012)。

腎功能不全會影響移植病人存活率(Francisco González-Vílchez & de Prada, 2014; Jokinen et al., 2010)。根據國際心肺移植學會(ISHLT)2013年報資料，心臟移植病人第三年之後死亡原因雖以惡性腫瘤和心臟移植物血管病變(CAV)為主，但腎功能衰竭已經在移植術後死亡原因中變得越來越重要(Lund et al., 2013);腎功能不全對於病人移植術後一年、五年和十年的存活率影響，高過移植後心血管病變(cardiac allograft vasculopathy, CAV) (26% vs 8%, 52% vs 30% and 68% vs 50%)，也高過在第十年時惡性腫瘤(malignancy) (68% vs 28%)的影響(Jokinen et al., 2010); 由此可見腎功能不全對於心臟移植病人存活率所扮演的重要角色。

隨心臟移植存活時間及罹病時間延長，嚴重腎功能不全的情況也會增加。心臟移植病人在移植前多已有程度不一的腎功能不全，因此，臨床上如何能早期發現並及時介入來延緩腎臟功能的惡化就成為一個重要的課題。

為預防或延緩病人腎功能不全發生，要先瞭解與掌握腎功能變化趨勢、危險因子，才能做為未來策略之參考。根據美國腎臟病登錄系統顯示(USRDS, 2013)，



台灣末期腎臟病高發生率和盛行率，為世界第一、三位，台灣 2014 年發表心臟移植病人末期腎臟疾病需要透析的累積發病率，在移植第五、十和十五年分別為 6.5%、16.8%和 36.5%(Chen, Lin, & Hsu, 2014)，亦是高於其他研究結果，顯見台灣心臟移植病人為末期腎衰竭之高風險。在發展移植術後的腎臟不全照護模式之前，必需先知道移植病人腎功能的變化趨勢，及導致慢性腎臟病發生及惡化的可能影響因素，才能找出需要篩檢及介入的高危險群。

我們目前對於心臟移植病人腎功能的變化及影響因素的探討，主要來自國外的研究結果，缺乏本土性資料。本研究目的希望能建立本土性資料，瞭解心臟移植病人腎功能的變化趨勢，同時觀察相關變項對於這種變化的影響，以期提供臨床照護人員相關訊息，及早發現與警覺病人發生腎功能不全，並對高風險病人加強衛教，發展出避免或延緩病患腎功能惡化的醫療策略。

第二節 研究目的

本研究為瞭解心臟移植病人腎臟功能的變化趨勢，及相關影響因素之探討。

研究目的如下：

- 一、探討心臟移植病人術後五年腎臟功能的變化趨勢。
- 二、檢視手術當次及術後早期狀況對心臟移植病人第五年腎臟功能的影響因素。



第二章 文獻查證

本研究欲瞭解心臟移植病人腎臟功能的變化趨勢，以及可能影響因素。文獻查證部分以心臟移植和腎臟功能分述如下：

第一節 哪些人需要進行心臟移植？

心臟移植是目前末期心臟衰竭病人有效的治療方式。根據 2013 年美國心臟學院基金會 (American College of Cardiology Foundation, ACCF) 與美國心臟醫學會 (The American Heart Association, AHA) 的定義，心臟衰竭是種複雜的臨床症狀綜合性表現，指任何影響心室血液充填或輸出的結構或功能障礙 (Yancy et al., 2013)，導致心臟無法輸出足夠血液供應身體各重要器官的需要。心臟衰竭的治療包括藥物與非藥物，例如心臟再同步化節律器治療、外科心室腔室保留術 (surgical ventricular restoration, SVR)、二尖瓣整型術、左心室部分切除術、冠狀動脈繞道手術等侵入性治療 (Yancy et al., 2013)。其他如機械性循環支持系統 (mechanical circulatory support; MCS)，例如主動脈內氣球幫浦 (Intra-aortic balloon pumping; IABP)、葉克膜 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、心室輔助裝置 (ventricular assist device, VAD) 等方法以維持心臟衰竭病人適當的生命徵象。近年來藥物治療與輔助器雖對末期心臟衰竭的存活率有所改善 (Bauer et al., 2001)，但是有其極限，若病人無法能以藥物或傳統手術有效治療心臟衰竭，或已需要機械性循環支持系統且無法脫離者，則需進行心臟移植 (Al Aly et al., 2005; 宋鎮宇 et al., 2014)。



第二節 心臟移植腎功能不全的定義

心臟移植後的腎功能不全與一般腎功能不全定義無異。腎功能不全就是腎臟無法發揮正常功能，無法處理身體代謝後的廢物和水份，主要病程分類也是兩種：急性腎損傷和慢性腎臟病。然一般談論心臟移植腎功能不全，多泛指慢性腎臟病的病程變化。

急性腎損傷 (acute renal injury, AKI) 是突發性的腎功能降低，在臨床上會看到病人的血清肌酸酐上升或尿量減少(巫宏傑, 吳允升, 柯文哲, & 王偉傑, 2011)，通常經過及時的醫療處理與治療(如調整藥物或短暫洗腎等)，腎功能可以回復。急性腎損傷有許多不同定義，其中多以血清肌酸酐(serum creatinine)上升來定義急性腎衰竭，但上升幅度未有共識，也沒有隨時間變動的概念。目前可參考急性透析品質創始小組 (Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI) 的 RIFLE criteria(De Santo et al., 2011; Türker, Zeyneloglu, Sezgin, Pirat, & Arslan, 2013)，或者以病人曾接受短暫透析治療(Boyer, Le Bidois, Dechaux, Gubler, & Niaudet, 2005; Gude et al., 2010)來區分不同程度的損傷。

對心臟移植病人來說，急性腎損傷若發生在移植手術前，通常可在心臟移植後腎功能得到改善。但若移植術後早期發生腎臟損害，將增加移植術後發展慢性腎臟衰竭的風險(Juan F. Delgado et al., 2010; Garrido et al., 2005; Hamour, Omar, Lyster, Palmer, & Banner, 2009; Lund et al., 2013)，也增加移植後死亡率(Arora et al., 2012; Boyle et al., 2006; De Santo et al., 2011; Karamlou et al., 2014)。可能的原因是發生急性腎損傷，即便腎功能恢復，仍對腎臟造成長遠的影響。

慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)是指腎臟受損超過三個月，包括結構和功能上的異常，例如臨床上有蛋白尿、血尿、影像學、或病理學等腎臟實質傷害證據，或是腎絲球濾過率 $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 至少 3 個月以上(Levey & Coresh, 2012)。病程從數月到數年不等，腎臟持續受到傷害會加速其病程的進展，如果腎

功能持續衰退而無法恢復，就會進入末期腎病階段(end stage renal disease, ESRD)，最終以腎臟替代療法(renal replacement therapy, RRT)來維持生理功能。

不同的文獻對心臟移植腎功能不全有不同定義；例如血清肌酸大於2.5mg/dL(Stehlik et al., 2012)，或腎絲球濾過率小於60 ml/min/1.73m²(Hamour et al., 2009)，或腎絲球濾過率小於29 mL/min/1.73m²(Al Aly et al., 2005; Ojo et al., 2003)，也有使用慢性腎臟病分級(Thomas et al., 2012)等觀察病人腎功能不全的變化。

第三節 腎臟功能的評估

根據統計，有將近有 30% 的病人在移植手術前屬於腎臟功能不全(Ojo et al., 2003)，且移植後因病人必須終身服用免疫抑制藥物來預防排斥的發生，移植後初期也常需要使用多種抗生素來預防感染，這些都可能加速腎功能的惡化，所以持續評估是非常重要的。腎功能評估的內容包括：完整的病史和身體檢查、腎功能、尿分析和顯微鏡檢查、尿量，視需要再進行腎臟影像學或是腎臟切片等檢查。以下簡述心臟移植病人在臨床常使用的項目：

一、血清肌酸酐

血清肌酸酐是目前臨床最方便且直觀監測腎功能變化的指標，但並非是評估腎臟功能的良好指標。肌酸酐是肌肉中的胺基酸分解產物，可自由地經腎絲球過濾，不受腎小管再吸收影響，但會因病人不同年齡、性別、體型、種族、肌肉量、藥物、和飲食狀況等因素(陳苓怡, 郭美娟, 黃尚志, 蔡哲嘉, & 陳鴻鈞, 2012)所影響。此外，臨床上也有很多因素都會影響血清肌酸酐，例如發炎或營養不良時，血清肌酸酐會減少；酮酸血症(Ketoacidosis)則血清肌酸酐可能會增加；使用抗生素可能影響腸道菌對肌酸酐的減低作用(degradation)；嚴重腎衰竭病人經由腸胃道排除的肌酸酐值也會增加(吳明儒, 2007; 陳苓怡 et al., 2012)。如果在臨床上看到病人血清肌酸酐正常，需考慮病人是否同時存有營養狀況較差、肌肉質量低或水腫等問題，造成血清肌酸酐的假性正常，實際上腎臟功能已有傷害。

同時血清肌酸酐無法及時準確反映出病人實際的腎臟功能。因近端腎小管有分泌肌酸酐的功能，所以病人發生腎功能不全的早期階段，血清肌酸酐不會立即升高，通常要等到腎功能下降到只剩正常的二分之一或更低時才會明顯上升(陳苓怡 et al., 2012)，所以肌酸酐並不能早期反應腎功能的變化。另外，若病人嚴重心臟衰竭，血清肌酸酐上升只表示腎功能改變，並無法得知腎臟實質受到何種程度損傷。換言之，不能單以血中肌酸酐的高低來直接代表腎臟功能，必須再加上其他資訊來做綜合判斷。



二、腎絲球濾過率

腎臟的基本構造單位為腎元 (nephron)，每個腎元各有形成尿液的功能。腎元包括腎絲球及腎小管兩部分。腎絲球是腎臟過濾物質的單位，血液中部分液體由此濾出，腎小管負責腎臟再吸收與分泌的功能，濾出的液體經此至腎盂形成尿液。

腎臟功能常以腎絲球過濾率來代表。腎絲球過濾率作用來自腎絲球與腎小管間的壓力差，及微血管與腎小管中靜水壓與膠體滲透壓等向量的總和，但腎絲球過濾率無法直接測量，只能由一些物質的清除率來估計。這些物質必須具有能自由過濾、在腎小管不會被再吸收或分泌、在體內不會被代謝、也不會在腎臟堆積及不影響過濾率等特性。體內肌肉代謝產生的肌酸酐，因其幾乎不被腎小管再吸收及分泌，且測量簡便，不具侵入性，因此臨床上會使用肌酸酐來估計腎絲球過濾率(吳岳霖&陳錫賢, 2012)。

一般認為腎絲球過濾率是腎臟功能較好的指標；近年來普遍的觀念，也以腎絲球濾過率(estimate Glomerular Filtration Rate, eGFR)取代過去用血清肌酸酐來早期發現慢性腎臟病(慢性腎臟病防治手冊, 2010)，新的 K-DOQI guideline 對 CKD 的定義與分級也是以 eGFR 的高低作為基礎，以方便流行病學的篩檢與臨床的診治。

臨床上無法直接測量腎絲球過濾率，目前普遍運用以公式來估算。臨床上常會收集 24 小時尿液並測量尿中及血中肌酸酐值來計算肌酸酐清除率來代表腎絲球濾過率，許多研究也證實二十四小時尿液肌酸酐廓清率 (creatinine clearance; CCR) 和腎絲球過濾率有很好的相似性(吳明儒, 2007)。肌酸酐由腎絲球濾出，不會經由腎小管回收，但是腎小管會從血中再分泌肌酸酐到管腔中，使得尿中的肌酸酐濃度上升，血中的肌酸酐濃度下降。所以二十四小時尿液肌酸酐廓清率通常會高估腎絲球過濾率(陳苓怡 et al., 2012)，尤其慢性腎臟病病人的更嚴重。加上收集尿液會有耗時、檢體採集誤差、存放溫度不易等缺點，目前普遍建議使用腎


絲球過濾率估算公式。在某些狀況及族群仍需以肌酸酐清除率來評估腎臟功能如：懷孕、營養不良、四肢癱瘓、素食者及腎功能快速變化者(陳苓怡 et al., 2012)。

目前普遍為臨床所用估算公式是在 2005 年重新修正簡化版的 MDRD (Simplified Modification of Diet in Renal Disease)，公式為： $eGFR=186.3 \times \text{血清肌酸酐}^{-1.154} \times \text{年齡}^{-0.203} \times (0.742 \text{ 假如是女性}) \times (1.212 \text{ 假如是黑人})$ 。這個公式不需要體重資料，較不會因為病人肥胖或發生水腫而有誤差，同時也將年齡、性別列入考慮，會比單用肌酸酐值來判斷腎功能來的準確。

使用公式估算腎絲球過濾率的主要目的是追蹤腎功能的變化。MDRD 公式是由高加索人及美國黑人的慢性腎臟病族群所發展出來，使用在 $GFR \leq 60$ ml/min/1.73m² 病人較為準確(慢性腎臟病防治手冊)，對於正常腎功能患者、非慢性腎臟病族群、老人、小孩、懷孕婦女、腎功能快速變化者及糖尿病患者等(吳岳霖&陳錫賢, 2012; 吳明儒, 2007)都可能會發生誤差。

此外，因為血清肌酸酐會受到多種生理因素的干擾，連帶也會影響由血清肌酸酐估算出腎絲球過濾速率的準確性。換言之，我們不必太過計較那個公式比較準確，或單靠血清肌酸酐或腎絲球過濾率的數據來判定腎功能，應該同時參考血清肌酸酐、腎絲球過濾率、尿液檢驗、以及病史綜合判斷，相互印證，才能提供完整訊息，小心使用腎毒性藥物並且持續追蹤病人腎功能的變化。

第四節 心臟移植後腎功能不全的盛行率



心臟移植後腎臟功能不全的盛行率依照定義不同而有差異，但整體而言，心臟移植時間越久，發生腎功能不全的比例都會增加。國際心肺移植學會 (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 分析 2003 至 2010 年 12612 例心臟移植發表的結果，腎功能不全(定義為血清肌酸酐大於 2.5mg/dL) 在移植術後第一年盛行率為 6%，第五年為 11%(Stehlik et al., 2012)。長期追蹤移植病人移植 6.7 年的腎絲球過濾率小於 60mL/min/1.73m² 盛行率是 61.4%(Delgado et al., 2010)。心臟移植長期存活超過 9 年，腎絲球過濾率小於 30mL/min/1.73m² 的盛行率也達 10.2%(Juan F. Delgado et al., 2010)。

病人移植術後腎功能不全的發生比例也逐年增加。病人在接受心臟移植手術前腎絲球過濾率小於 60mL/min/1.73m² 約有 24.9~45%(Hamour et al., 2009; Jokinen et al., 2010; Ojo et al., 2003)，移植術後一年會達到 50~60%，移植十年後更超過 90% 以上(Hamour et al., 2009; Lachance et al., 2014)。術前腎絲球過濾率小於 45 ml/min/1.73m² 的病人有 11%，移植一、三和五年增加到 45%、65% 和 71%，移植後第十年高達 83%(Hamour et al., 2009)。術後嚴重腎功能不全(腎絲球過濾率小於 29 mL / min/m²) 在移植後一、三和五年累積發生率為 1.9%、6.8% 及 10.9 % (Ojo et al., 2003)，也是逐年增加。

目前台灣並沒有此部分的相關報告，僅有 2014 年所發表心臟移植後末期腎臟疾病需透析的累積發病率在 2、5、10 和 15 年分別為 2.1%、6.5%、16.8% 和 36.5%(Chen et al., 2014)。

第五節 心臟移植病人腎功能的變化趨勢

移植後腎功能會隨時間而變化。心臟移植病人移植後第 1、5 和 9 年移植後的腎絲球過濾率比移植前會降低 21%、33% 及 44% (LINDELÖ W, BERGH, Herlitz, & Waagstein, 2000); Thomas 等人的西班牙多中心研究也顯示在移植後第一年腎絲球過濾率小於 60ml/min/1.73m² 的人數比例由移植前 50% 增加到 77% (Thomas et al., 2012)。

無論移植前的腎功能如何，移植後腎臟功能變化也會隨時間變化。例如有研究顯示移植前腎絲球過濾率大於 60ml/min/1.73m² 的病人，血清肌酸酐每年會增加 0.0±0.2 mg/dL，腎絲球過濾率每年降低 0.1±4.8 mL/min/1.73m²；移植前腎絲球過濾率小於 60ml/min/1.73m² 的病人，血清肌酸酐每年也是增加 0.1±0.2 mg/dL，腎絲球過濾率每年也會降低 1.5±4.3 mL/min/1.73m² (F González-Vílchez et al., 2014)。

多數研究顯示，心臟移植病人術後腎功能發生明顯變化是在移植第 1 年左右，之後變化速度則較緩慢 (Arora et al., 2007; Bourge et al., 1993; Cirillo et al., 2005; Deuse et al., 2008; Gonwa et al., 1991; F González-Vílchez et al., 2014; Goral, Ynares, Shyr, Yeoh, & Johnson, 1997; Greenberg et al., 1987; Lachance et al., 2014; Lewis et al., 1990; LINDELÖ W et al., 2000; Tinawi, Miller, & Bastani, 1997; Zietse et al., 1994); 據統計，有 3 成左右的心臟移植病人在移植前的腎絲球過濾率小於 60ml/min/1.73m² (LINDELÖ W et al., 2000)，而他們術後腎功能發生明顯的變化落在 1 年間。即便有些病人在移植術後第 1 個月腎功能有得到改善，仍在移植第一年左右腎功能發生明顯變化 (Molina et al., 2010)。也有研究指出病人術前僅為輕度腎功能不全，但腎絲球過濾率下降幅度還比其他腎功能健全病人更為明顯 (Jokinen et al., 2010)。

由以上可知，雖然對於腎功能不全有定義、評估的方法、觀察點選擇、移植年代和統計分析方法的不同，但整體變化趨勢都是一致。

第六節 影響移植病人腎功能變化的因素


影響心臟移植後病人腎功能變化的原因相當複雜且多元，其中使用免疫抑制藥物是主要原因。以下分別說明心臟移植病人腎功能不全的重要原因：



一、移植前的腎功能

移植前腎功能會影響移植術後的腎功能變化。心輸出量下降的血行動力學改變導致腎臟灌流不足，病人在等待心臟移植時，因經常性的嚴重心衰竭，使腎臟損傷而造成腎功能衰竭。根據研究，因為心臟衰竭住院的病人中約有 30% 腎功能不全，第三、四期心衰竭的病人中高達 31% 腎絲球過濾率小於 $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (范佩君, 張智翔, & 陳永昌, 2014)。據統計有 30~50% 的心臟移植病人在移植前腎絲球過濾率小於 $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (LINDELÖW et al., 2000; Manito et al., 2011; Ojo et al., 2003; Thomas et al., 2012)，表示心臟移植病人在手術前的腎臟功能已存在腎功能不全。

許多研究結果說明，等待心臟移植的病人在末期心臟衰竭可使用機械性循環支持系統(mechanical circulatory support; MCS)來增加心臟輸出量，同時改善腎臟功能。例如 Brisco 等人的研究，病人在裝置機械性循環支持系統後的腎絲球過濾率可提高 48.9%(Brisco et al., 2014)。Sandner 等人針對移植前已裝置左心室輔助器(LVAD)病人進行分析，結果發現在裝置 LVAD 後第一、三個月的腎功能都會有明顯改善($p < 0.001$)；腎絲球過濾率小於 $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的病人腎臟功能在左心室輔助器植入 6 個月後腎臟功能都能有明顯改善 ($P = 0.021$) (Sandner et al., 2009)。雖然多數研究皆認為移植前裝置機械性循環支持系統可改善病人的腎功能，該選擇何種機械性循環支持系統並無定論。例如某單一中心研究結果，心室輔助裝置病人無論有無先放主動脈氣球幫浦，腎臟功能都可獲得改善(Butler et al., 2006)。可能的原因是這些研究結果沒有確切的時間切點，所以無法區分使用強心劑或是各類機械性循環支持系統對於腎功能的優劣(Karamlou et al., 2014)。




多數報告指出移植前腎功能不全的程度和移植後腎功能損害程度和慢性腎臟病發展有關。病人在進行移植前的腎功能不全會影響移植術後的腎功能變化(Molina et al., 2010)，美國和加拿大的大型研究也指出移植前腎功能不全的程度會影響移植後腎功能損害程度和慢性腎臟病發展(Alam, Badovinac, Ivis, Trpeski, & Cantarovich, 2007; Cassuto et al., 2010)。根據 ISHLT 的報告，術前的腎功能與移植一年、五年和十年的死亡率有關(Lund et al., 2013)。但也有研究指出移植前腎功能與移植後長期腎功能(Canver, Heisey, & Nichols, 2000; LINDELÖW et al., 2000)和存活率並無統計顯著意義(Molina et al., 2010)(Molina et al., 2010)。可能的原因應是各移植中心對於腎功能的評估並不相同，另外的原因是心臟移植前腎功能的數據選取是單筆資料，無法實際反映病人腎臟功能。

二、心臟功能

腎臟灌注依賴於心臟的功能，心輸出量不足時會影響腎臟功能。足夠心輸出量可供應腎臟血流，以維持腎絲球的過濾和腎小管上皮的含氧狀況。當心輸出量不足時會影響供應到腎臟的血量，造成腎組織灌流改變。受到影響的腎元功能會降低，未受影響的腎元則進行代償，受到的損傷若超過代償，腎功能就會持續衰竭(林偉弘, 郭冠良, 夏清智, 吳岱穎, & 陳建志, 2013)。

移植術後早期發生腎臟傷害，主要就是來自手術期和初期移植後的影響(Francisco González-Vílchez & de Prada, 2014)。植入的心臟功能、移植手術期與術後急性照護的血液動力學狀態會影響腎臟灌流(Alonso, 2004; Hoskote et al., 2010; Hunt et al., 2005)。移植手術過程需體外循環，時間的長短、夾住原本心臟的主動脈時造成的損傷以及手術期使用大量利尿劑等，這些都會損害腎臟功能(Davies et al., 2012)。另一方面，由於腎臟灌注依賴於心臟的功能，移植手術期和術後急性照護期的血液動力學狀態、植入的心臟功能發揮不佳(如導致需強心劑支持的低血壓狀況)，也會影響腎臟灌流(Alonso, 2004; Aparna Hoskote et al., 2010; Hunt et al., 2005)。若病人開完刀後心臟回復跳動恢復不理想沒有辦法順利脫離體外循環，除



增加強心劑的使用 (例如 dobutamine、dopamine 和 milrinone)以增加心臟輸出量和維持腎臟血流量(范佩君 et al., 2014)，甚至必需暫時施以機械性輔助(mechanical circulatory support；MCS)循環，如主動脈內氣球幫浦(intra-aortic balloon pump，IABP)，葉克膜體外維生系統(extra-corporeal membrane oxygenation，ECMO)和心室輔助器(ventricular assist devices，VAD)等以維持適當的血壓及血氧，維持生命徵象穩定與心輸出量，直至植入心臟恢復功能。

移植不同的時期都可能移植心臟功能發生變化，影響移植病人腎功能。在剛做完移植手術階段時發生移植心臟衰竭(primary graft failure)。剛植入的心臟，可能在之前已經遭遇重大創傷(如頭部外傷或腦中風)、腦死過程、新植入的心臟與受贈者生理環境的適應等問題，移植手術過程需體外循環，時間的長短、夾住原本心臟的主動脈時造成的損傷以及手術期使用大量利尿劑等，這些都會損害腎臟功能(王水深, 2014)。心臟移植後早期，移植心臟發生衰竭主要和排斥有關(急性細胞型排斥、抗體性排斥等)，長期則和移植心臟的心血管病變(cardiac allograft vasculopathy, CAV)有關(王水深, 2014)。心臟移植後面臨的最重要問題是器官排斥，無論是哪種排斥可能造成心肌損害與功能受損，引起移植心臟的功能不良，常造成移植後心臟功能受損(宋鎮宇 et al., 2014)，使腎臟的灌流不足，繼而影響移植病人腎功能。

三、免疫抑制藥物


移植後腎功能變化主要和免疫抑制藥物使用有關，尤其是鈣調磷酸酶抑制劑(Calcineurin inhibitors；CNI)類藥物腎毒性扮演關鍵角色(Devineni et al., 1984; Francisco González-Vílchez & de Prada, 2014; Naesens, Kuypers, & Sarwal, 2009; Van Buren, Burke, & Lewis, 1994; van Gelder et al., 1998; Wilkinson & Cohen, 1999)。心臟在植入病人的體內後立即面臨的問題就是排斥反應，需立即使用免疫抑制藥物，用來預防與治療宿主本身對於外來器官的排斥作用，提升移植成功率；CNI類藥物是最主要的免疫抑制藥物，共有環孢靈(cyclosporine)和普樂可復(Prograf®、

FK506、Tacrolimus)等兩種，前者在 1980 年代早期開始使用於器官移植，後者則在 1990 年代早期才開始使用；兩者有類似藥理作用，也都具有腎毒性。

CNI 類免疫抑制藥物會引起腎小球損傷、腎小管萎縮和間質纖維化變化(Fernández-González-Vílchez et al., 2014)。在腎臟病理上可見到此類藥物引起的改變，如腎小球硬化和管壁內皮(tubulointerstitial)的傷害(Bertani et al., 1991)。CNI 類藥物造成腎絲球動脈內皮細胞的損害，導致血管擴張劑(前列腺素和一氧化氮)產量減少和增加血管收縮劑(內皮素和血栓素)釋放(LAMAS, 2005; Lanese & Conger, 1993; Ruggenti et al., 1993)，使腎絲球的入球小動脈和出球小動脈動脈血管收縮，降低腎血流量和腎絲球濾過率(Lanese & Conger, 1993)。

臨床許多研究也指出移植後腎功能變化和鈣調磷酸酶抑制劑藥物有關。早年只有使用環孢靈的研究報告，指出環孢靈會比其它藥物(如 azathioprine)在移植術後發生急性腎臟損傷，在移植後期也容易發生腎功能不全(Greenberg et al., 1987)。臨床開始使用普樂可復後，研究認為此藥物所引起的腎毒性較環孢靈溫和(Armitage et al., 1993)，其他許多研究結果，使用普樂可復的病人在移植一年後的腎功能也優於環孢靈(Juan F. Delgado et al., 2010; Kobashigawa et al., 2006; Lund et al., 2013; Ojo et al., 2003)。但仍有部分結果顯示這兩種藥物的腎毒性沒有差異(English et al., 2002; Taylor et al., 1999)。


CNI 類藥物所引起急性腎功能不全，通常是可逆的；引起慢性腎功能不全，則通常是不可逆的(Kopp & Klotman, 1990)。移植術後早期發生急性腎功能腎臟衰竭主要原因是與 CNI 藥物血清濃度有關(Al Aly et al., 2005; Hamour et al., 2009)，臨床調整藥物後，病人血清肌酸酐就會回到原本基準值(LAMAS, 2005)。CNI 類藥物所引起慢性腎功能不全，這種變化與劑量無關(Fernández-González-Vílchez & de Prada, 2014; Herlitz & Lindelöw, 2000)。使用 CNI 類藥物會讓腎血管的張力增加，腎小球的毛細血管壓升高，此種壓力若長時間持續存在，腎小球會發生硬化，腎動脈漸進式的間質纖維化，病人的血液肌酸酐值也會升高(Porter, Bennett, & Sheps,



1990; Scherrer et al., 1990)。這種 CNI 類藥物使用的累積效應，腎毒性隨時間增加 (Flechner, Kobashigawa, & Klintmalm, 2008; Hornung et al., 2001; Rice, Shipp, Carlin, Vidmar, & Weintraub, 2002)，造成腎小管萎縮和間質纖維化，導致腎功能下降 (A. Hoskote & Burch, 2014)。即使降低 CNI 類藥物的血中濃度或改用其他藥物，對於腎臟功能的傷害是不可逆 (English et al., 2002; LINDELÖ W et al., 2000; Rice et al., 2002)。

延緩移植病人發生腎功能不全，可調整免疫抑制藥物方案。大部分研究結果呈現心臟移植病人的腎功能，可經調 CNI 類藥物劑量得到改善 (Boyer et al., 2005; Hunt et al., 2005; Manito et al., 2011)。例如 2004 年前瞻性多中心研究，結果顯示病人使用較低劑量的環孢靈併使用山喜多的腎功能較好 (Angermann et al., 2004)，病人血中肌酸酐降低及腎絲球清除率增加，都達統計顯著意義 (Flechner et al., 2008)。雖有研究顯示腎功能不全與 CNI 類的藥物種類、濃度與劑量都沒有直接相關性 (LINDELÖ W et al., 2000; Strologo et al., 2006)。可能原因是目前各移植中心免疫抑制藥物方案是合併不同機轉的藥物作組合，已減緩或避免以 CNI 類藥物的腎毒性及其他副作用 (李志元 & 蔡孟昆, 2007)。

因 CNI 類藥物不是影響移植後腎功能變化的唯一因素。對於心臟移植術後的慢性腎臟不全，其實很難區別出是否是 CNI 類藥物的腎毒性所造成 (Francisco González-Vílchez & de Prada, 2014)。研究指出 CNI 藥物和腎功能之間的關係未被確定 (Alam et al., 2007; Garrido et al., 2005; Greenberg et al., 1987; Hunt et al., 2005; Myers, Ross, Newton, Luetscher, & Perlroth, 1984; Zietse et al., 1994)。在使用免疫抑制藥物期間，病人面臨免疫功能低下可能的影響，可能會併發各種病症，因此常需合併投與預防或治療性藥物，這些藥物有非常多的交互作用，例如使用 **azole** 類抗黴菌藥物，在肝臟的代謝酵素與 CNI 類藥物相同，所以會影響 CNI 類藥物的代謝，增加 CNI 類藥物在體內作用時間，藥效增強，相對也提高潛在腎毒性的發生率，在合併使用此類抗黴菌藥物時，就要調降 CNI 類藥物的使用劑量。藥物交




互作用的結果常因病人與臨床狀況而異，並不易監測，因此在加入或減少某一藥物的期間，要更加強監測療效與腎毒性。此外，CNI 類藥物造成的其他副作用，如糖尿病、血脂異常、高血壓等(Flechner et al., 2008)，也會影響病人腎功能變化，需留意血糖、血脂及血壓的觀測及矯正。

四、病人的人口學特性與其他相關臨床疾病(共病)

年齡、種族、性別、體重、高血壓、糖尿病、代謝症候群、血脂異常、腎毒性物質、原發性腎疾病、泌尿疾病、心臟血管疾病等也是腎功能不全的危險因子(慢性腎臟病防治手冊, 2010)。心臟移植相關研究發現，移植時年齡較高(Al Aly et al., 2005; Alam et al., 2007; Juan F Delgado et al., 2010; Garrido et al., 2005; Lund et al., 2013; Ojo et al., 2003)與女性(Juan F Delgado et al., 2010; Hamour et al., 2009; Lund et al., 2013; Ojo et al., 2003)為明顯影響因素。臨床上的共病(Comorbidity)因素也會影響移植病人腎功能變化，例如移植前糖尿病和高血壓(Al Aly et al., 2005; Juan F Delgado et al., 2010; Hamour et al., 2009; Lund et al., 2013; Ojo et al., 2003)、移植前高脂血症(Garrido et al., 2005)、曾被 C 型肝炎病毒感染(Ojo et al., 2003)、移植術後高血壓及 24 小時尿蛋白>1g((Kunst, Thompson, & Hodson, 2004; Kurpesa, Trzos, Wierzbowska-Drabik, & Rechciński, 2010; Pouteil-Noble, Hemdawy, Villar, Boissonnat, & Sebbag, 2005)。

第七節 心臟移植腎功能不全的影響



腎功能不全會影響病人術後死亡率。在大型針對非腎臟的器官移植研究就指出嚴重腎功能不全(指腎絲球過濾率小於 $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)的病人死亡率會高出四倍(Ojo et al., 2003)。移植術後需要洗腎病人相對於沒有洗腎的死亡有顯著意義 ($p < 0.001$)(Alam et al., 2007; Lund et al., 2013; Villar et al., 2007)。據國際心肺移植學會(ISHLT)2013年報資料，心臟移植後需要長期透析的病人在第一、五和十年分別是 1.5%、2.9%和 6%，因腎臟衰竭而死亡的比例佔所有死亡原因 6~9%，但腎功能衰竭已經在移植術後死亡原因中變得越來越重要(Lund et al., 2013)。腎功能不全對於病人移植術後一年、五年和十年的存活率影響，高過移植後心血管病變(cardiac allograft vasculopathy, CAV) (26% vs 8%，52% vs 30% and 68% vs 50%)，也高過在第十年時惡性腫瘤(malignancy)(68% vs 28%)的影響(Jokinen et al., 2010)。由此可見腎功能不全對於心臟移植病人存活率所扮演的重要角色。

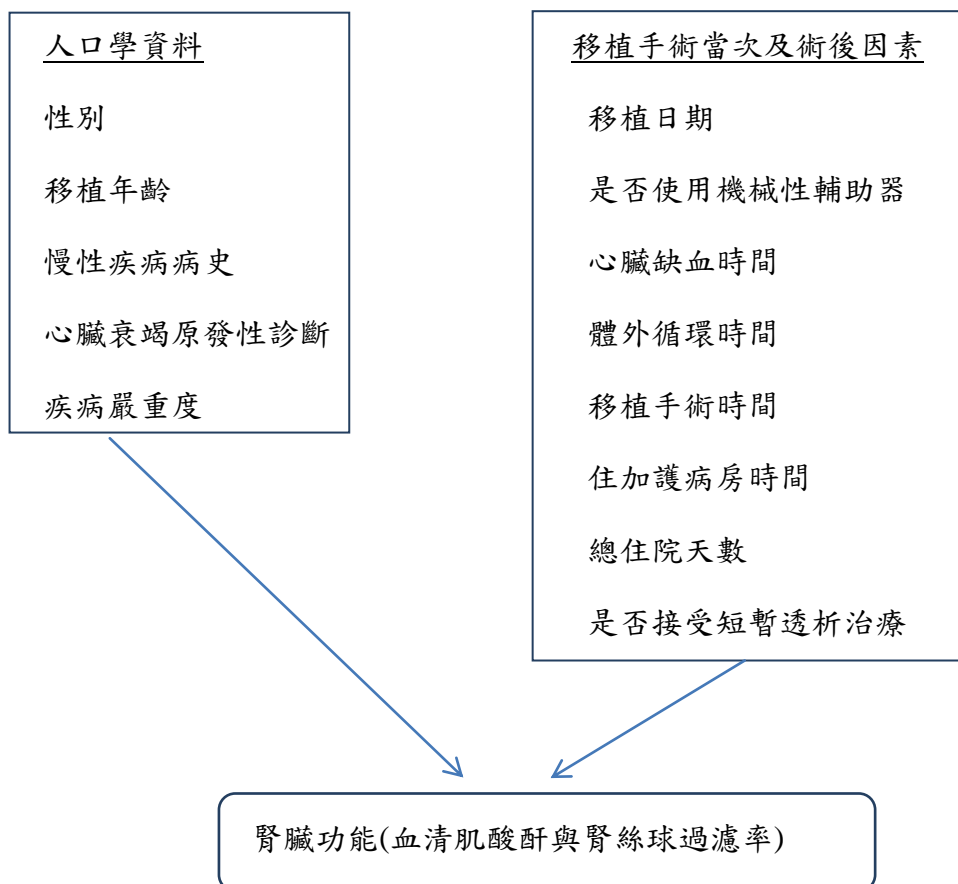
第三章 研究設計

第一節 研究架構



根據文獻回顧與考量研究目的後，建構提出本研究之架構(圖一)。自變項分為兩大類：(一)病人的人口學資料，包括性別、年齡、慢性疾病病史(如高血糖、高血脂、糖尿病、肝炎等)與心臟衰竭原發性診斷；(二)病人心臟移植手術當次及術後因素，包括移植日期、是否使用機械性輔助裝置(如 IABP、ECMO 或 VAD)，住加護病房時間，總住院天數、免疫抑制藥物方案、是否接受暫時性透析治療及移植後一年內是否非預期性入院等。依變項是心臟移植病人的腎功能(血清肌酸酐與腎絲球過濾率)。

圖一、研究架構圖



第二節 研究假設

假說一：心臟移植病人移植時間越長，腎臟功能會產生變化。

假說二：心臟移植病人手術當次及術後早期狀況，會影響腎臟功能。



第三節 研究方法

本研究為回溯性世代研究，採描述性相關性研究，以立意取樣的方式在台北市某醫學中心，依收案標準選取符合本研究目的之病人為研究對象。利用病歷查閱方式收集資料。



第四節 研究對象

本研究以台北市某醫學中心進行心臟移植的病人為研究母群體。



一、收案條件

- (一)、移植手術時年滿十八歲以上。
- (二)、符合下列心臟移植適應症且第一次接受心臟移植手術。
 1. 心臟衰竭且 Maximal VO₂ < 10ml/Kg/min。
 2. 心臟衰竭達紐約心臟功能第四度，且 Maximal VO₂ < 14ml/Kg/min 者。
 3. 心臟衰竭：
 - i. 核醫檢查 LVEF < 20%，經六個月以上藥物（包括 ACE inhibitor、Digoxin、Diuretics 等）治療仍無法改善。
 - ii. 如有重度二尖瓣閉鎖不全，經核醫檢查 LVEF < 25% 者。
 4. 嚴重心肌缺血，核醫檢查 LVEF < 20%，經核醫心肌灌注掃描及心導管等檢查，證實無法以傳統冠狀動脈繞道手術治療者。
 5. 紐約心臟功能第四度，持續使用 Dopamine 或 Dobutamine > 5 mcg/Kg/min 七天以上，經核醫檢查 LVEF < 25% 或心臟指數（Cardiac index）< 2.0L/min/m² 者。
 6. 心臟衰竭已使用 ECMO、VAD 等心臟輔助器且無法斷離者。
 7. 復發有症狀的心室性不整脈，無法以公認有效方法治療者。
 8. 其他末期心臟衰竭，無法以傳統手術方法矯正者。

二、排除條件

- (一)、同時接受兩(含以上)種器官移植手術者。
- (二)、進行第二次(含以上)的心臟移植手術。

第五節 研究工具

相關資料主要來自病人的病歷查閱，以研究者設計的自擬之病歷資料表進行資料收集。研究者依照研究目的設計資料表，訂定各項目的操作型定義，確保資料的前後一致。

邀請臨床專家進行此資料表之表面及內容效度，效標效度方面則請臨床專家作為判斷標準。為確保資料品質，增進精確性，降低不一致性，資料查閱由研究者進行，以確保資料取得的一致性。



第六節 資料收集

病人接受心臟移植當天開始時間點作為基準點(T0)；以移植手術後每三個月為資料收集觀察點，移植第五年停止資料收集。若病人在五年內發生死亡、或進行再次移植手術、或開始長期洗腎治療(健保核定洗腎之重大傷病卡)則停止資料收集。

本研究自經通過收案機構「臨床研究倫理委員會」之審查同意後開始進行資料收集。資料觀察截止日為 2015 年 8 月 31 日。

第七節 研究變項操作型定義



本研究變項的操作型定義如下：

- 一、血清肌酸酐：皆來自該醫學中心檢驗醫學部檢測結果，單位為 mg/dL。
- 二、腎絲球濾過率：使用簡化版的 MDRD (Simplified Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) 公式進行推估，計算公式為：

$GFR = 186.3 \times \text{血清肌酸酐}^{-1.154} \times \text{年齡}^{-0.203} \times (0.742 \text{ 假如是女性})$ 。

- 三、慢性腎臟病(CKD, Chronic Kidney Disease) 分期：使用美國國家腎臟基金會 (National Kidney Foundation) 的分期標準如下：

Stage 1: $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Stage 2 : $GFR 60-89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Stage 3A : $GFR 45-59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Stage 3B : $GFR 30-44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Stage 4 : $GFR 15-29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Stage 5 : $GFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

- 四、心臟衰竭原發性診斷：以病人病歷所記載之診斷為依據。
- 五、術前高血壓、糖尿病、高血脂：以病人病歷所記載之病史為依據。
- 六、長期透析治療：以健保核定洗腎之重大傷病卡日期為依據。
- 七、移植後一年內非預期性入院：指病人在移植後一年內因非常規性檢查而住院。

第八節 資料分析與處理

所收集的資料經由登錄及譯碼後，依研究目的使用 SPSS 20.0 版統計軟體進行統計分析。描述性統計量採次數和百分比。單變項分析方面，針對個案人口學資料、疾病史、移植手術等與腎臟功能間的關係選擇卡方檢定、Mann-Whitney U test 或兩獨立樣本 T 試驗。病人存活率及末期腎臟衰竭需長期透析的累積發病率使用 Kaplan-Meier 方法。利用羅吉斯迴歸(logistic regression model)來分析在心臟移植五年時的影響因素。本研究之顯著水平為 <0.05 。

第九節 研究倫理

本研究經通過收案機構「臨床研究倫理委員會」之審查同意後始進行資料收集。研究對象資料的取得採取病歷資料之查閱，由於變項內容可能涉及個人隱私，其姓名或其他可辨識資料，不會出現於分析資料中。研究後所獲得資料予以保密，僅為研究之用，絕不會公布或洩漏個人資料。



第四章 研究結果



該醫學中心在 1987 年進行台灣的首例心臟移植，制定的免疫抑制藥物方案是在移植不同階段使用各類免疫抑制藥物。在剛進行移植手術是使用單株或多株抗體作為抗排斥的抗體誘導(Antibody induction)，預防術後急性排斥的發生；該院病人主要是使用多株抗體的抗胸腺細胞免疫球蛋白(Anti-thymocyte globulin) 簡稱 ATG 或 Thymoglobulin (又名 rabbit anti-human thymocyte globulin)，其他也有零星個案，使用單株抗體 OKT3 或 Basilixmab (Simulect)來做抗體誘導的藥物。

抗體誘導(Antibody induction)的藥物會使用 3~5 天，之後會視病況需要與腎功能決定何時開始使用 CNI 類的免疫抑制藥物，或會延長抗體誘導(Antibody induction)的藥物使用天數。


CNI 類是主要的免疫抑制藥物。服用 CNI 類藥物需監測藥品血中濃度，通常在移植後的數星期至數月會使用較大劑量來預防急性排斥，因此藥物血中治療目標濃度也相對較高，隨著心臟功能穩定而調整降藥物劑量。在 2003 年，該醫學中心修正心臟移植病人的免疫抑制藥物方案，降低 CNI 類藥物的血中治療目標濃度(見表一)。

表一、不同免疫抑制方案的 CNI(Calcineurin inhibitors)類藥物血中濃度

時間 / 組別-濃度	Group 1 (1987~2002)		Group 2 (2003~2014)	
	CsA(ng/ml)	FK(ng/ml)	CsA(ng/ml)	FK(ng/ml)
移植 3 個月內	400 ± 100	15~20	250~350 (出院前)	8~10
3 個月之後	350±50	15	200	7
6 個月之後	300±50		100	5

註：CsA=環孢靈 (cyclosporine)。

註：FK=普樂可復(Prograf®、FK506、Tacrolimus)。



我們回顧性分析 1987 年 7 月到 2014 年 12 月進行心臟移植病人的後腎臟功能變化，同時也將病人依不同的免疫抑制藥物方案分為兩組：Group 1 是 1987 年 6 月到 2002 年 12 月 31 日止進行心臟移植，Group2 是 2003 年 1 月到 2014 年 12 月 31 日止進行心臟移植。

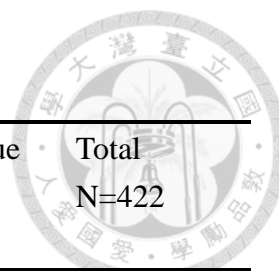
依本研究的收案條件和排除條件，總共有 422 個病人進入研究中進行腎臟功能變化的長期觀察。由於本研究要同時觀察不同組別的腎臟功能變化，考量每位病人進行移植的年代與能追蹤時間長短不同，排除每個觀察單位的遺漏值。移植第五年時，G1 組別的觀察個案有 52.6%(n=84)，G2 組的觀察個案有 35.1%(n=94)，兩組對照比例接近 1:1，所以選擇心臟移植五年內的腎臟功能變化做分析與探討。

第一節 研究對象之基本屬性

從 1997 年 6 月起到 2014 年 12 月 31 日止，該醫學中心進行 505 例心臟移植手術，排除同時接受多器官移植（心肺，心肝或心腎）、或在移植時已接受長期腎臟透析，共有 422 人是第一次心臟移植，且接受移植時年齡大於 18 歲進入本研究。

本研究樣本中男性 364 人，占 86.3%。平均年齡為 48.9 ± 12.3 歲，其中以 50 歲-59 歲居多，占 30.2%。移植術前病史有糖尿病或高血壓各有 104 人，占 24.6%。高血脂有 45 人，占 10.7%。平均追蹤時間為 41.1 ± 22.7 個月；曾在移植後一年內非預期性入院的人有 164 人。單變項分析顯示兩組別在移植前高血脂與平均追蹤時間達到統計顯著意義($p=0.000$)(如表二)。


使用 Kaplan-Meier 方法得到病人一年、三和五年設限調整後的存活率分別是 81.3%、71%和 64%。兩組病人的一年累積存活率分別是 81%與 81.5%，三年累積存活率分別是 70.6%與 71%，五年累積存活率分別是 63.4%與 64.2%，在統計學上並無顯著差異。



表二、1987~2014 年間接受心臟移植病患基本屬性

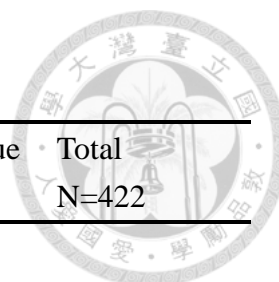
變項	Group1 n = 154 (36.5%)	Group 2 n =268 (63.5%)	p-value	Total N=422
性別，男，n(%)	130(84.4%)	234(87.3%)	ns	364(86.3%)
接受移植時的平均年齡(歲)	48.2±12.4	49.3±12.2	ns	48.9±12.3
18~29 歲，n(%)	16(10.4%)	25(9.3%)		41(9.7%)
30~39 歲，n(%)	25(16.2%)	30(11.2%)		55(13.0%)
40~49 歲，n(%)	40(26.0%)	72(26.9%)		112(26.5%)
50~59 歲，n(%)	41(26.6%)	86(32.1%)		127(30.1%)
60~69 歲，n(%)	31(20.1%)	50(18.7%)		81(19.2%)
70 歲以上，n(%)	1(0.6%)	5(1.9%)		6(1.4%)
移植前高血壓，n(%)	33(21.4%)	71(26.5%)	ns	104(24.6%)
移植前糖尿病，n(%)	33(21.4%)	71(26.5%)	ns	104(24.6%)
移植前高血脂，n(%)	5(3.2%)	40(14.9%)	0.000	45(10.7%)
移植前 B 型肝炎表面抗原陽性，n(%)	15(9.7%)	33(12.3%)	ns	48(11.4%)
移植前 C 型肝炎抗體陽性，n(%)	9(5.8%)	13(4.9%)	ns	22(5.2%)
移植後一年內非預期性入院(人數)	63(40.9%)	101(37.7%)	ns	164(38.9%)
平均追蹤時間	44.7±23.0	39.1±22.4	0.016	41.1±22.7

註：p<0.05。



心臟衰竭原發性診斷以擴大性心肌病變人數最多，共 214 人，占 50.7%，其次為缺血性心肌病變，共 151 人，占 35.8%。移植手術前曾接受過心臟開胸手術的病人共 124 人，占 24.4%。接受移植時的疾病嚴重度 UNOS-1A(表示病人接受移植時已使用機械性循環輔助器，如 IABP、ECMO 或 VAD)有 124 人，占 29.4%。移植心臟的平均缺血時間為 151.9 ± 64.6 分鐘，移植手術中使用體外循環輔助的平均時間為 155.9 ± 61.4 分鐘，總手術平均時間為 364.0 ± 161.3 分鐘。移植手術後需要使用 IABP 的病人有 62 人，占 14.7%；使用 ECMO 的病人有 69 人，占 16.4%。移植手術後住加護病房時間的中位數為 10 天(IQR7~15)，當次移植手術開始到出院的總住院時間中位數為 34 天(IQR27~46)(如表三)。

單變項分析結果顯示，兩組病人在接受移植時的疾病嚴重度、移植前使用 IABP、ECMO 或 VAD、移植心臟缺血時間、手術中使用體外循環輔助時間、總手術時間、移植術後使用 ECMO 及移植手術後總住院時間都有統計顯著意義($p < 0.05$)(如表三)。



表三、與病患心臟及移植手術相關變項

變項	Group1 n = 154	Group 2 n = 268	p-value	Total N=422
原始疾病診斷			ns	
擴大性心肌病變，n(%)	83(53.9%)	131(48.9%)		214(50.7%)
缺血性心肌病變，n(%)	48(31.2%)	103(38.4%)		151(35.8%)
瓣膜性心臟病，n(%)	9(5.8%)	14(5.2%)		
其他，n(%)	14(9.1%)	20(7.5%)		
移植前曾接受心臟手術，n(%)	34(22.1%)	69(25.7%)	ns	103(24.4%)
移植前疾病嚴重度			0.000	
1A，n(%)	19(12.3%)	105(39.2%)		124(29.4%)
移植前使用 IABP，n(%)	7(4.5%)	55(20.5%)	0.000	62(14.7%)
移植前使用 ECMO，n(%)	9(5.8%)	60(22.4%)	0.000	69(16.4%)
移植前使用 VAD，n(%)	7(4.5%)	40(14.9%)	0.001	47(11.1%)
移植心臟總缺血時間(分)	140.1±67.9	158.7±61.7	0.005	151.9±64.6
移植手術體外循環時間(分)	167.5±65.7	149.1±57.7	0.005	155.9±61.4
移植手術時間(分)	420.6±182.0	315.5±122.2	0.000	364.0±161.3
移植後使用 IABP，n(%)	22(14.3%)	27(10.1%)	ns	49(11.6%)
移植後使用 ECMO，n(%)	15(9.7%)	43(16.0%)	0.022	58(13.7%)
移植手術後住加護病房時間(天)中位數(IQR)	10(7~17)	10(7~15)	ns	10(7~15)
移植手術後總住院時間(天)中位數(IQR)	37(32-49)	33(26-45)	0.000	34(27~46)

註：p<0.05。

註：UNOS 1A =機械性循環支持系統。

註：IABP =主動脈內氣球幫浦(Intra-aortic ballon pumping)。

註：ECMO =葉克膜 (extracorporeal membrane oxygenation)。

註：VAD =心室輔助裝置 (ventricular assist device)。

全部病人在移植前的血清肌酸酐中位數為 1.2 mg/dL(IQR1.0~1.5)，GFR 中位數為 67 ml/min/1.73 m²(IQR 51-87)；有 9.2 % (n=39) 的病人在移植前正接受短暫透析治療，23.5 % (n=99) 的病人在術後早期接受短暫透析治療；6.2% (n=26) 在移植後需要長期的透析治療(如表四)。兩組病人在移植前正接受短暫透析治療與術後早期曾接受短暫透析治療是有統計顯著意義。

表四、與病人的腎臟功能相關之變項

變項	Group1 (n = 154)	Group 2 (n = 268)	p-value	Total (N=422)
移植前血清肌酸酐(mg/dL) 中位數(IQR)	1.2(1.0~1.5)	1.2(1.0~1.5)	ns	1.2(1.0~1.5)
移植前腎絲球濾過率(ml /min/1.73 m ²)中位數(IQR)	66(51~87)	68(51~87)	ns	67(51~87)
移植前接受短暫透析治 療，n(%)	3(1.9%)	36(13.4%)	0.000	39(9.2%)
移植手術後到第一次出院 前曾接受短暫透析治療， n(%)	27(17.5%)	72(26.9%)	0.042	99(23.5%)
移植手術後五年內接受長 期透析治療，n(%)	7(4.5%)	19(7.1%)	ns	26(6.2%)

註：p<0.05。

第二節 以血清肌酸酐來看病人腎功能變化

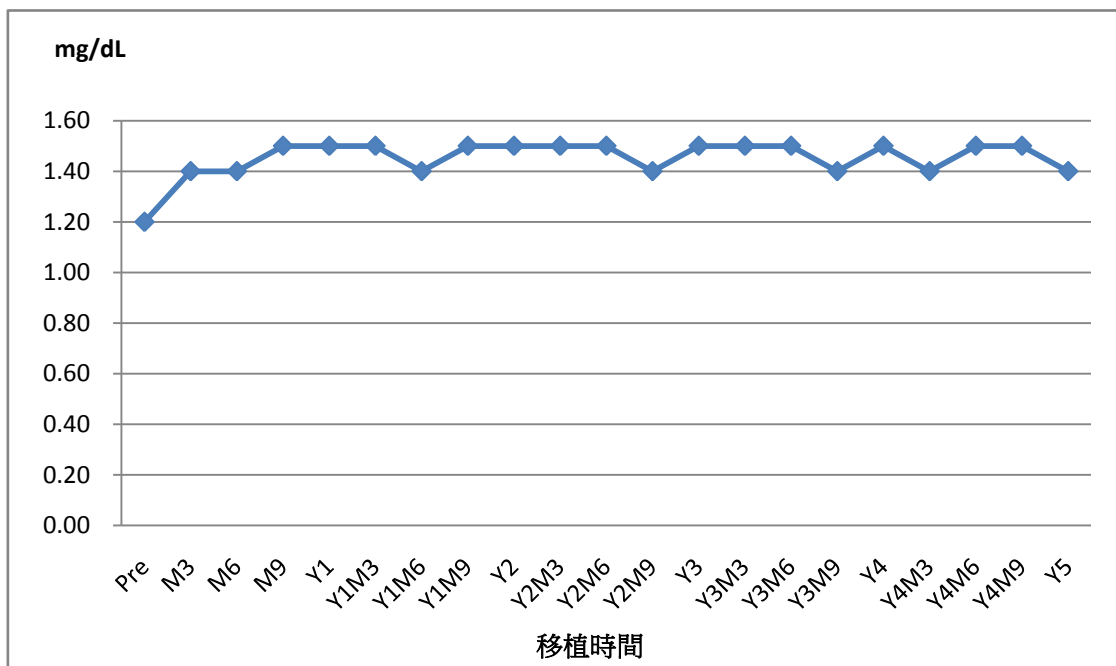


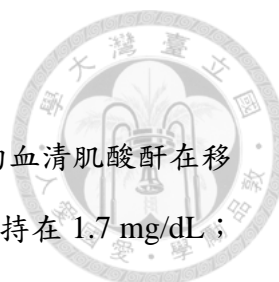
一、整體情形

病人在心臟移植前血清肌酸酐的中位數為 1.2 mg/dL，移植後第三個月到第五年的血清肌酸酐都在 1.4~1.5 mg/dL 之間。在移植第二個月開始，一直到移植第五年的血清肌酸酐與移植術前相比，都有統計顯著差異($p < 0.05$)。

整體血清肌酸酐明顯變化是移植前到移植第三個月，之後到第五年都維持穩定（如圖二）。

圖二、心臟移植後血清肌酸酐濃度的變化





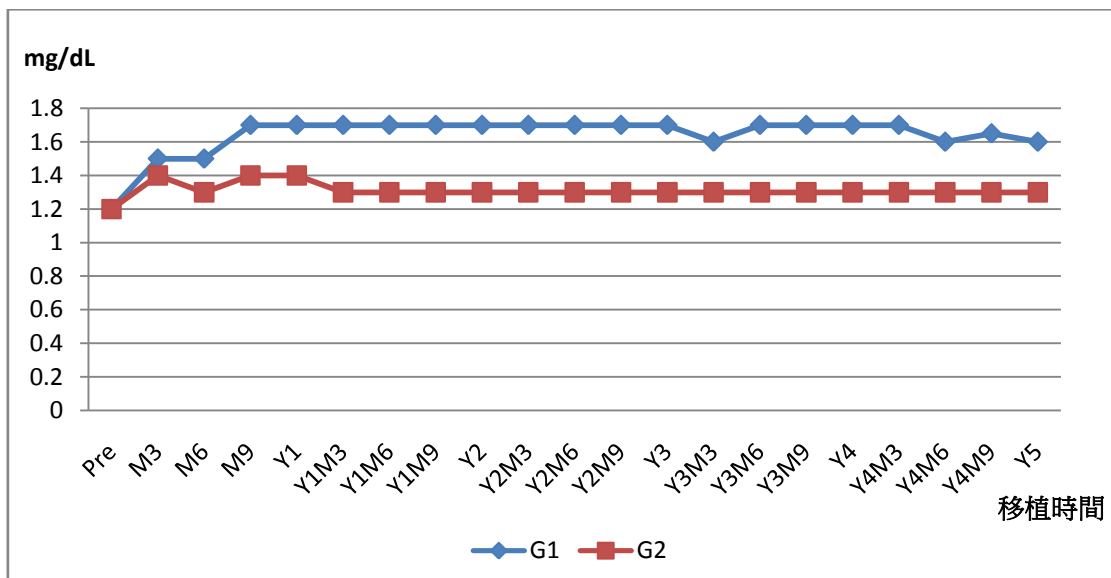
二、組別情形

兩組別的移植前血清肌酸酐中位數都為 1.2 mg/dL；G1 組的血清肌酸酐在移植後逐月上升到第八個月，其值為 1.7 mg/dL，之後到第五年都維持在 1.7 mg/dL；G2 組是上升到第三個月，其值為 1.4 mg/dL，之後到第五年都維持在 1.3~1.4 mg/dL 間。

兩組血清肌酸酐相比，G1 組在移植前一直到移植第五年都是比 G2 組高，組間差兩組間最大差距為 0.4mg/dL。兩組的血清肌酸酐在移植第六個月開始到第五年都存有顯著統計意義($p<0.05$)。

兩組血清肌酸酐在五年內變化趨勢不同；G1 組在移植後明顯上升趨勢，一直到第八個月 1.7 mg/dL)才維持穩定，G2 組則是移植後第三個月就維持穩定（如圖三）。

圖三、不同組別的血清肌酸酐濃度變化



第三節 以腎絲球濾過率來看病人腎功能變化

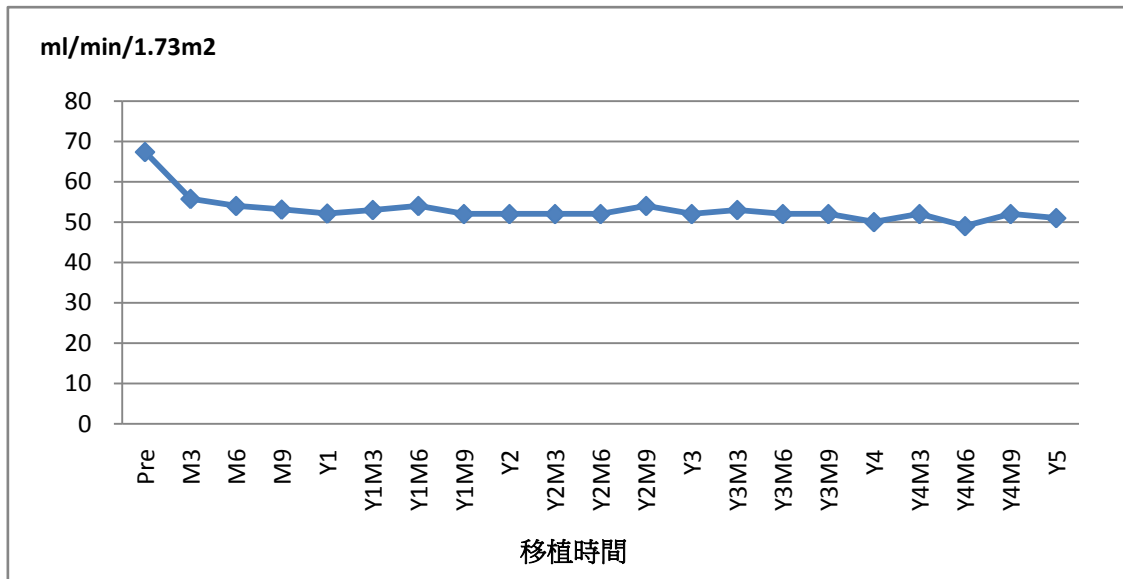


一、整體情形

病人在移植術前 GFR 為 67 (IQR 51-87) ml/min/1.73 m²，第三個月的 GFR 中位數為 56 (IQR 42-73) ml/min/1.73 m²，之後到移植第五年都維持在 49~54 ml/min/1.73 m²。移植第二個月開始到五年間研究樣本收集點的 GFR 中位數與移植術前相比，都有統計顯著差異(p<0.05)。

整體腎功能明顯變化是在移植前到移植第三個月，之後到移植第五年的變化趨於穩定 (如圖四)。

圖四、心臟移植後腎絲球濾過率(GFR)的變化





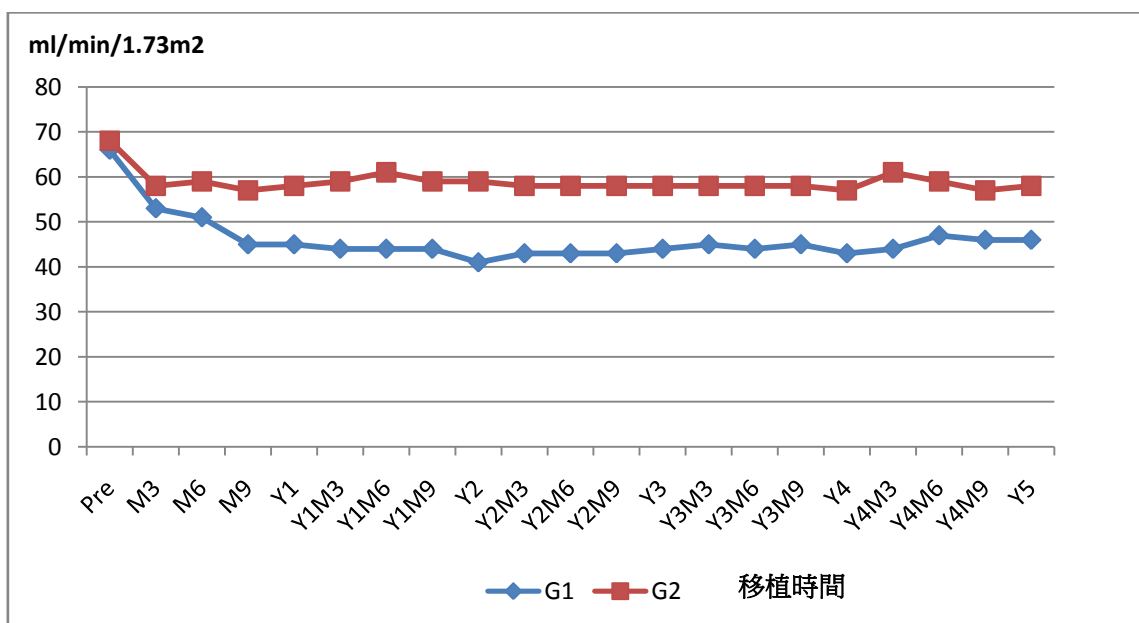
二、組別情形

G1 組的移植術前 GFR 中位數為 66 ml /min/1.73 m² (IQR 51-86)，移植後第八個月 GFR 的值為 45 ml /min/1.73 m² (IQR 33-63)，之後到移植第五年維持在 41 到 47 ml /min/1.73 m² 之間；G2 組則在移植術前是 68 ml /min/1.73 m² (IQR 51-87)，移植後第五個月 GFR 中位數是 55 ml /min/1.73 m² (IQR 42-77)，之後趨於穩定，到移植第五年都維持在 57~61ml /min/1.73 m²。

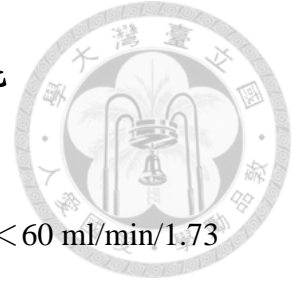
兩組 GFR 相比，G1 組在移植前一直到移植第五年都是比 G2 組低，組間差距在第五個月明顯增加(G1：51 ml /min/1.73 m² vs G2：55 ml /min/1.73 m²)，最大差距是發生在移植的第二年，差值為 18ml /min/1.73 m²(G1：41 ml /min/1.73 m² vs G2:59 ml /min/1.73 m²)。兩組之間差距在第六個月開始有統計顯著意義(p<0.05)，且這種顯著差異一直持續到移植第五年。

兩組 GFR 在五年內變化趨勢不同；G1 組在移植後下降到第八個月才開始穩定，G2 則在移植第六個月後就維持穩定（如圖五）。

圖五、不同組別的腎絲球濾過率(GFR)變化



第四節 以慢性腎臟病分期來看病人腎功能變化

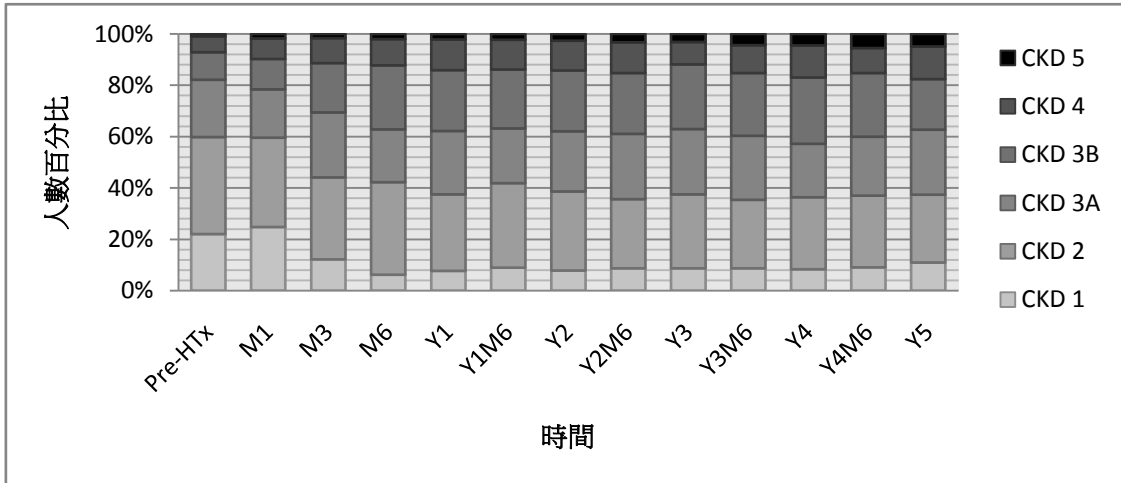


一、整體情形

心臟移植術前，有 40.2% 的病人是 CKD 3A 級或更差(GFR < 60 ml/min/1.73 m²)，17.9% 的病人是 CKD 3B 級或更差(GFR < 45ml/min/1.73 m²)。移植術後第三個月有明顯變化，CKD3A 級或更差的比增加到 58%，CKD 3B 級或更差也增加到 32.3%；第五年的時候，CKD3A 等級或更差的比是 62.6%，CKD 3B 級或更差則是 37.4%。

以 CKD3A 等級或更差的比來看，腎功能明顯變化趨勢是在移植後第三個月，移植第三個月到五年之間多維持在 60% 上下；若以 3B 級或更差的比來看，是在第六個月之後變化平緩，一直到移植第五年多在 40% 上下（如圖六）。

圖六、依慢性腎臟病(CKD, Chronic Kidney Disease)GFR 各分期人數百分比





二、組別情形

兩組病人相比，移植術前 CKD 個分期的人數百分比並無差異($p>0.05$)，移植術後就產生變化。G1 組的病人多屬於 CKD 3 級(包括 3A 與 3B)為主，在研究樣本收集點都占 50%；G2 病人則是以 CKD 2 級為主，比例占 30~40%。

以 CKD 3A 級或更差($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) 來做觀察，G1 移植術前的病人有 44.8%，移植術後第三個月增加到 59.8%，移植術後第一年增加到 78.2%，第五年的時候是 73.8%；G2 的病人在移植前有 39.1%，移植術後第三個月增加到 53.5%，移植術後第一年 53.4%，未再增加，第五年的時候維持在是 53.1%。兩組比較，在第一個月時並沒有差異($p=0.199$)，第三個月、一年和五年都有顯著差異(<0.05)。

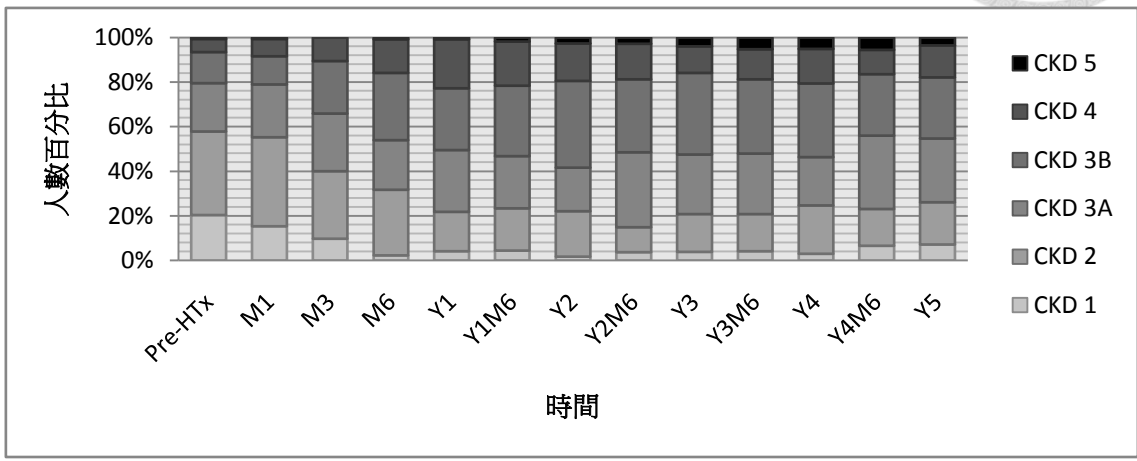
以 CKD 3B 級或更差($GFR < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) 來做觀察，G1 移植術前的病人有 20.4%，移植術後第三個月增加到 34.1%，移植術後第一年增加到 50.4%，第五年的時候是 45.2%；G2 的病人在移植前有 16.5%，移植術後第三個月增加到 28.5%，移植術後第一年 30.6%，未再明顯增加，第五年的時候維持在是 30.6%。兩組進行比較，在第一個月時沒有差異($p=0.898$)，在第三個月、一年、三年和五年都有顯著差異($p<0.05$)。

無論是以 CKD 3A 級或更差或是 CKD 3B 級或更差來看變化趨勢，G1 這組都是到一年之後變化較為平緩，G2 則是在移植後第三個月就比較穩定(圖七-A、圖七-B)。

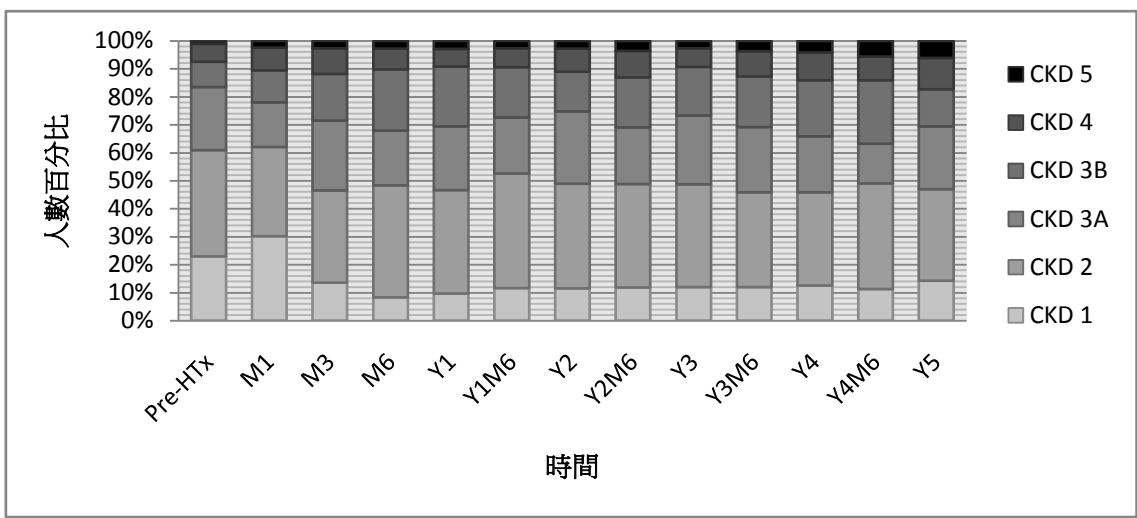


圖七、不同組別依慢性腎臟病(CKD, Chronic Kidney Disease) 各分期人數百分比變化

(A)G1 組



(B)G2 組

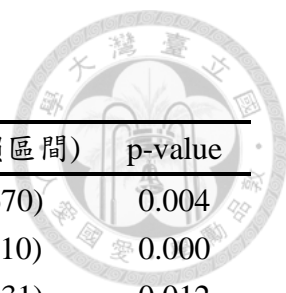


第五節 末期腎臟衰竭

使用 Kaplan-Meier 方法得到病人一年、三和五年的累積透析率分別是 2.2%、5.8%和 8.7%。移植後五年內，共有 26 位病人(6.4%)在移植後需要長期的透析治療，G1 的病人有 9 位(5.8%)在移植後需要長期的透析治療，G2 的病人有 18 位(6.2%) 在移植後需要長期的透析治療(如表四)。

第六節 移植後第五年病人腎功能的危險分析

本研究使用單變項羅吉斯迴歸分析來看病人在移植第五年是否腎功能 GFR 小於 60 ml/min/1.73m² 的影響，變項包含：組別、性別、接受移植時年齡、移植前高血壓、移植前糖尿病、移植前高血脂、擴大性心肌病變、缺血性心肌病變、移植前 B 型肝炎表面抗原陽性、移植前 C 型肝炎抗體陽性、移植前曾接受心臟手術、移植前疾病嚴重度 1A、移植前使用 IABP、移植前使用 ECMO、移植前使用 VAD、移植心臟總缺血時間、移植手術體外循環時間、移植手術時間、移植後使用 IABP、移植後使用 ECMO、移植手術後住加護病房時間、移植手術後總住院時間、一年內非預期性入院、移植前血清肌酸酐、移植前腎絲球濾過率、移植前接受短暫透析治療、移植手術後到第一次出院前曾接受短暫透析治療等二十八項。結果發現：組別、移植時年齡、疾病診斷(擴大性心臟病、缺血性心臟病)、移植前高血壓、移植前糖尿病、移植前 HBs(+）、移植前裝置 VAD、移植當次總住院日數、移植手術當次有短暫洗腎、移植前肌酸酐與 GFR 等十二項有統計學上顯著意義，項目如表五。



表五、影響移植第五年腎功能之單變項分析

變項	B 值	勝算比(95%信賴區間)	p-value
組別(1)	0.913	2.493(1.331~4.670)	0.004
接受移植時年齡(歲)	0.075	1.078(1.046~1.110)	0.000
移植前高血壓(是)	1.090	2.974(1.276~6.931)	0.012
移植前糖尿病(是)	1.236	3.442(1.485~7.975)	0.004
移植前 B 型肝炎表面抗原陽性(是)	- 1.427	0.240(0.079~0.725)	0.011
擴大性心肌病變	-1.087	0.337(0.178~0.639)	0.001
缺血性心肌病變	2.358	10.568(3.957~28.225)	0.000
移植前使用 VAD(是)	- 1.202	0.301(0.096~0.939)	0.039
移植手術後總住院時間(天)	0.023	1.023(1.003~1.044)	0.027
移植前血清肌酸酐(mg/dL)	1.879	6.549(2.332~18.393)	0.000
移植前腎絲球濾過率(ml /min/1.73 m2)	- 0.040	0.961(0.945~0.977)	0.000
移植手術後到第一次出院前曾接受短暫透析治療(是)	1.334	3.797(1.070~13.480)	0.039

註：p<0.05。

註：比較組別-- G1 與 G2 相比較時，G2 為比較組。

註：VAD =心室輔助裝置 (ventricular assist device)。

再進一步使用多項式羅吉斯迴歸，檢視這些變項對於病人在移植第五年是否 GFR < 60 ml/min/1.73m² 的影響，結果發現組別、接受移植時年齡、缺血性心肌病變、與移植術前 GFR 等四個變項對於病人在移植第五年 GFR < 60 ml/min/1.73m² 是有風險(如表六)。在控制其他變項後，G1 組別的病人在移植第五年 GFR < 60 ml/min/1.73m² 的風險會比 G2 組增加 3.125 倍；接受移植時年齡每增加一歲，病人在移植第五年 GFR < 60 ml/min/1.73m² 的風險會增加 1.042 倍；心臟衰竭原發疾病診斷是缺血性心臟病的病人會比非缺血性心臟病的病人在移植第五年 GFR < 60 ml/min/1.73m² 的風險增加 8.667 倍；移植前的 GFR 每增加 1 ml /min/1.73 m²，病人在移植第五年 GFR < 60 ml/min/1.73m² 的風險會減少 0.971 倍(也就是減少 2.9%)。

表六、影響移植第五年腎功能之多變項分析

變項	B 值	勝算比 (95%信賴區間)	p-value
組別(1)	1.139	3.125 (1.330~7.342)	0.009
接受移植時年齡(歲)	0.041	1.042 (1.001~1.081)	0.029
缺血性心肌病變	2.160	8.667 (1.901~35.903)	0.005
移植前腎絲球濾過率 (ml /min/1.73 m ²)	-0.030	0.971 (0.946~0.982)	0.003

註：p < 0.05。

註：比較組別-- G1 與 G2 相比較時，G2 為比較組。

第五章 討論


本研究是台灣第一篇利用臨床資料執行的世代研究，探討心臟移植病人五年的腎功能變化趨勢。研究發現有相當程度的病人在移植術前就已經發生腎功能不全，原因和病人心臟衰竭及藥物治療有關，這種心臟移植術後腎功能不全的情形會隨移植時間變長而增加，這些結果在其他研究中也已經被報告。就研究的結果分成兩部分討論如下：

第一節 移植病人腎功能變化趨勢

本研究結果驗證心臟移植病人的腎功能會隨時間變差。以血清肌酸酐來看，本研究的病人在移植前為 1.2 mg/dL，第三個月 1.4 mg/dL，之後到第五年多在 1.4 到 1.5 mg/dL 之間。以腎絲球過濾率來看，病人移植術前為 67 ml/min/1.73 m²，第三個月為 56ml/min/1.73 m²，直到移植第五年落在 51~56 ml/min/1.73 m² 間。這種隨移植時間而腎功能變差的情形與其他研究結果相同(Al Aly et al., 2005; Hamour et al., 2009)。

除此之外，移植後病人發生腎功能不全的情形會隨時間而增加。在本研究中，有 40.2%病人在移植術前腎絲球過濾率小於 60 ml/min/1.73 m²，移植第三個月增加到 58%，移植第五年則增加到 62.6%。由腎絲球過濾率小於 45 ml/min/1.73 m² 來看，也是由術前的 17.9%增加到第五年的 37.4 %。與 Hamour 等人(2009)的研究相同，依不同的慢性腎臟病分級區分，發生比例會隨著移植存活時間而增加。

本研究移植後腎功能發生明顯變化的時間點與國外其他研究結果不同。在本研究中，整體腎功能明顯變化是在術後第三個月，之後到第五年間多趨於穩定，與國外研究報告顯示明顯腎功能變化是在移植第一年左右(Arora et al., 2007; Bourge et al., 1993; Cirillo et al., 2005; Deuse et al., 2008; Gonwa et al., 1991; F González-Vílchez et al., 2014; Goral et al., 1997; Greenberg et al., 1987; Lachance et al., 2014; Lewis et al., 1990; LINDELÖW et al., 2000; Tinawi et al., 1997; Zietse et al., 1994)不同。



本研究結果顯示病人腎功能變化(包括血清肌酸酐和腎絲球濾過率)在移植三個月後呈現穩定，與其他研究發現腎功能持續下降並不相同；例如在 Aly 等人的研究，病人移植前 GFR 為 64 ml/min/1.73m²，第一年為 63ml/min/1.73m²，移植第五年還繼續下降到 54 ml/min/1.73m² (Al Aly et al., 2005)；若由腎功能減少降幅來看，本研究中的病人在移植第三個月的 GFR 比移植前降低 14%，第一和五年的 GFR 都是比移植前降低 22%，LINDELÖ W 等人發現移植後第一年的平均 GFR 比移植前降低 21%，之後在第五、九年的平均 GFR 也比移植前降低 33% 及 44%(LINDELÖ W et al., 2000)，這種長期腎功能持續下降的情形，與本研究結果不同。

本研究結果發現，該醫學中心的病人移植前的腎功能與國外文獻移植資料相似，慢性腎臟病 3A 級及更差的病人比例較多。在我們的研究中，病人在移植術前血清肌酸酐和腎絲球濾過率分別是 1.2 mg/dL 及 67ml/min/1.73m²(IQR 51~87)，與 ISHLT 回顧 1992~2012 年所有心臟移植病人術前血清肌酸酐 1.2 mg/dL(Lund et al., 2013)，及其他相關研究的血清肌酸酐 $111 \pm SD 28 \mu\text{mol/l}$ 與 GFR 64 ml/min/1.73m²(IQR 54~78)(Hamour et al., 2009)其實差不多；再細分腎功能屬於 CKD 3A 級或更差，在本研究結果中有 40.2%，相較其他研究報告 24.9~45% (Hamour et al., 2009; Jokinen et al., 2010; Ojo et al., 2003)，屬於比例偏高。可看出該醫學中心的病人在移植前腎功能不全的情形較嚴重。

這樣的結果應可說明，本研究結果的移植病人末期腎臟衰竭需長期透析治療，的發生率較其他發表的數據高。ISHLT 在 2013 年報，移植後需要長期透析的病人在第一、和五年分別是 1.5%、2.9%(Lund et al., 2013)，其他研究中心心臟移植病人五年累積透析率也僅 3%(Hamour et al., 2009)，在我們研究結果，病人一年、三和五年的累積透析率是 2.2%、5.8%和 8.7%，這呼應世界美國腎臟資料庫 (US Renal Data System, USRDS) 資料，指出台灣末期腎臟病盛行率位居世界第一，發生率

也次於墨西哥及美國位居第三名，及台灣仍是世界上洗腎人口最密集的國家 (USRDS, 2013)。

本研究結果發現，免疫抑制藥物方案的不同，腎功能變化不同。該醫學中心 G2 組病人在移植術前有 39.1 % 屬於慢性腎臟病 3A 級及更差，移植後第三個月就增加到 53.5%，這種腎臟功能不全情形較 G1 組有所改善，與 Hamour 等人的研究 (Hamour et al., 2009) 顯示不同免疫抑制藥物血清目標濃度，會影響病人腎功能的結果相同，故推論本研究中 G2 組的病人腎功能與 CNI 類藥物濃度降低的腎毒性降低有關。

心臟移植臨床照護首重植入心臟功能的發揮，術後給予免疫抑制劑可有效地降低移植器官排斥的發生率，但也讓移植病人較易暴露於伺機性感染及癌症的威脅，臨床處置常會選擇優先處理這兩項問題，能否維持適當腎臟功能就只能暫退至後位；此外，在該醫學中心的定期門診追蹤方案，常規性檢驗免疫抑制藥物血中濃度、生化與血液項目，移植團隊以血清肌酸酐的數值來判斷腎功能與調整藥物。一般來說，單用血清肌酸酐是不能及早偵測病人腎功能的變化；所以建議追蹤心臟移植病人時，不應以血清肌酸酐值作為單獨的篩檢與診斷工具，要同時估算腎絲球濾過率。此外，蛋白尿多寡已被證實跟 GFR 減少及進展到末期腎臟病有相關(陳苓怡 et al., 2012)，所以建議再加上隨機尿液篩檢微蛋白尿 (microalbuminuria) 篩檢，可助於早期確立診斷，防治腎臟功能之惡化及發展。

第二節 影響腎功能變化的因素

本研究結果發現，組別、移植年齡、缺血性心臟病和移植前腎功能是心臟移植病人腎功能變化的危險因素；此結果與其他多篇國外文獻結果相似(Al Aly et al., 2005; Hamour et al., 2009; Juan F Delgado et al., 2010; Lund et al., 2013; Ojo et al., 2003)。大部分的研究選擇觀察移植後一年內或長期腎臟功能變化，較少觀察期設定在五年，我們在國外文獻的探討得知，在不同研究放入的各種危險因素變項與所採用的研究方法、研究對象與族群而有不同結果，可能會產生許多不一致甚至矛盾之處；研究者選擇以病人是否在術後第五年腎絲球過濾率小於 60ml/min/1.73m² 來做分析，除考慮組別的人數比例，也考量到心臟移植病人長期腎功能變化受到的影響甚為複雜，所以在此研究中先選擇以移植術後五年進行探查，未來研究可再拉長觀察期。


在本研究中發現不同的組別會影響腎功能變化，代表的意思是不同免疫抑制藥物方案會影響病人移植術後腎功能的變化。免疫抑制藥物伴隨的腎毒性一直被認為是影響移植後腎功能變化主要原因，主要理由是依據病理組織發現與流行病學的數據，在本研究中也看到此一影響。免疫抑制藥物的治療濃度越高，相對的造成腎臟傷害也較明顯(Boissonnat et al., 2012)，在我們的研究中，可以看到該醫學中心免疫抑制藥物方案改變，設定 G2 組 CNI 藥物治療濃度較低，該組在移植後半年內腎功能變化就呈現穩定，G2 組的腎臟功能(血清肌酸酐或 GFR)都比 G1 組好，兩組間腎功能具有統計顯著意義($p < 0.05$)。但也有研究提出不同看法，認為 CNI 藥物的血中濃度與腎功能之間並沒有關聯(Francisco González-Vílchez & de Prada, 2014)，原因可能是由於有多種作用於不同機轉的免疫抑制藥物可以選擇，目前的免疫抑制藥物方案傾向於使用多種藥物的組合達到目標療效，也避免使用單一藥物所引起的副作用，例如 Azathioprine、Mycophenolate Mofetil (Cellcept；MMF) 或 everolimus (certican) 等，該醫學中心免疫抑制藥物方案的不同的兩組，

只說明 CNI 類目標濃度改變，未明列採用其他藥物組合，就研究結果，只能解釋不同的免疫抑制藥物方案會影響病人移植術後腎功能的變化。

另外，我們在臨床上調整免疫抑制藥物的劑量並不只是單看血中濃度，主要是根據每個病人對於排斥及藥物耐受性的臨床評估而調整，例如病人發生排斥現象，必須考慮增加原本劑量或更換免疫抑制療法，或是病人有肝腎功能異常情形，可能就需要減低劑量。除此之外，由於大部分病人存在其他的疾病和同時併用其他藥物，常很難確定與免疫抑制藥物有關之不良反應。所以臨床上還是要考慮病人的個別差異，小心監測包括血清肌酸酐、肌酸酐清除率的計算及排尿量等腎功能。

移植時的年齡是影響術後腎功能的因素，本研究結果是接受移植時年齡每增加一歲，病人在移植第五年腎絲球過濾率小於 $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的風險會增加 1.042 倍，這也驗證許多其他相關研究的發現(Al Aly et al., 2005; Alam et al., 2007; Juan F Delgado et al., 2010)；Lachance 等人提出隨著移植而增加的年齡是發展嚴重慢性腎衰竭的危險因素(Lachance et al., 2014)。若將移植病人依年齡分組，發現移植時年齡越大的組別，腎功能不全風險越高(Al Aly, Z., et al., 2005)，在本研究中曾將病人年齡分組，但並無此項發現。腎臟功能通常會隨著年齡增加而下降，有研究顯示在 40 歲過後，年齡每增加一歲，腎絲球過濾率會下降 $1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (陳苓怡 et al., 2012)。隨年齡而下降的腎絲球過濾率在臨床上並不一定伴有血清肌酸酐濃度的上升，可能原因有人體的肌肉組織的逐漸減少，或是病人的營養狀況改變，若只單看血清肌酸酐來推測腎絲球過濾率，常會出現高估的情形；心臟移植病人年齡大部分在 40~60 歲之間，因此臨床上判斷病人腎功能，也要考慮病人當時的年齡，除了血清肌酸酐，同時參考由公式推算所得之腎絲球過濾率，必要時能收集尿液實際測量肌酸酐廓清率。

一般生理上，腎絲球過濾率會隨著年齡增加而減少，隨著移植存活率及平均壽命的增加，會加重病人腎臟功能不全的發生。根據 ISHLT 報告，心臟移植術後



5 年存活率可達 75%，長期存活率已獲得改善，隨著心臟移植後存活期延長的時代，術後的長期合併症，特別是腎臟衰竭，已成為移植病人生活品質和死亡率的顯著決定因素(F González-Vílchez et al., 2014)(Francisco González-Vílchez & de Prada, 2014)；台灣是個高齡化社會，人體器官本來就會隨著時間而老化，腎臟當然也不例外，所以臨床上要能早期發現腎臟疾病的惡化，並能針對高危險病人採個案照護，加強衛教，這也讓腎臟不全的病人病延緩進入洗腎階段。

在本研究中，移植病人的心臟衰竭原發性診斷為缺血性心肌病變，是術後腎功能變化的影響因素，這和國外相關研究結果相同(Alam et al., 2007; Lewis et al., 1990)。心臟移植病人原發性疾病診斷多是擴大性心肌病變和缺血性心肌病變(即冠狀動脈性心臟病)為主，在我們研究的單變項分析可看到皆有統計顯著意義，但在多變項分析中只有缺血性心肌病變才有統計顯著意義。心血管疾病會造成腎臟內小動脈的硬化，導致腎絲球、腎小管及間質組織的缺血病變與炎症反應，腎微血管也同樣會有動脈粥樣硬化，心血管疾病的慢性腎臟病患者比沒有患有心血管疾病的慢性腎臟病患者腎功能惡化速度更快，以及較早需要透析(王震宇, 2011)。病人在心臟移植前已有相當程度的腎功能不全(Thomas et al., 2012)，這種血管動脈粥樣硬化疾病與腎功能逐漸下降的相關性，可解釋缺血性心肌病變併心臟衰竭的病人，日後腎功能變化會更明顯，也在我們研究結果中看到此類病人在移植第五年腎絲球過濾率小於 60ml/mon/1.73m² 的風險比其他非缺血性心臟病增加 8.667 倍(如表七)。

本研究結果，移植前的腎功能會影響移植後腎功能變化(Al Aly et al., 2005; Juan F Delgado et al., 2010; Lachance et al., 2014; Lund et al., 2013; Ojo et al., 2003)；在對病人移植後腎絲球過濾率小於 60ml/mon/1.73m² 的風險分析，發現單變項或多變項分析，移植前的腎功能都有統計顯著意義，尤其持續到第五年仍有影響。心臟衰竭會導致腎臟灌流下降以及大小血管的病變，所以移植病人若在等待移植

術前腎臟功能已有某程度的損傷，即使在移植後心臟功能恢復，隨著移植後時間的推進，腎臟功能回復仍是受限。

在本研究中，移植前的血清肌酸酐和腎絲球過濾率在單變項分析中皆具顯著意義，若分開進入多變項分析中也是有統計顯著意義。由於腎功能受到多重因素的影響，目前多使用腎絲球過濾率的估計公式，本研究選擇使用腎絲球過濾率來進行變項分析。結果呈現在移植前的腎絲球過濾率每增加 $1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ，病人在移植第五年腎絲球過濾率小於 $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 的風險會減少 0.971 倍(也就是減少 2.9%)。心臟移植的病人多是 40~60 歲，在生理變化上，腎絲球過濾率也會隨著年齡增加而逐漸下降(慢性腎臟病防治手冊，2010)，有研究顯示在 40 歲過後，年齡每增加一歲，其腎絲球過濾率會下降 $1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (陳苓怡 et al., 2012)，且腎絲球過濾率對於腎功能不全者有更靈敏的識別度(Crespo-Leiro et al., 2010)，可以看到腎絲球過濾率扮演重要角色，建議各移植中心要同時評估血清肌酸酐與腎絲球過濾率。

此外，移植前高血壓、糖尿病和高血脂在國外相關研究中常被指出是移植後的腎功能變化的重要因素(Al Aly et al., 2005; Juan F Delgado et al., 2010; Lund et al., 2013)，在本研究中僅發現中發現移植前高血壓、移植前糖尿病在術後第五年腎絲球過濾率小於 $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 單變項分析才有統計顯著意義，可能的原因是本研究採羅吉斯回歸多項式分析，沒有考慮進行時間上的比較；另外，也未將病人移植術後慢性疾病如糖尿病、高血壓及高血脂納入，在未來研究再將納入這些變項加以探討。

第六章 結論與建議




本研究結果，該醫學中心的心臟移植病人腎功能在移植後第三個月有明顯變化，之後到五年之間的變化呈現穩定；病人在移植術後第五年腎絲球過濾率小於 60ml/min/1.73m² 的風險與不同免疫抑制藥物方案之組別、移植時年齡、缺血性心臟病和移植前腎功能有關。

腎功能不全是心臟移植後常見的伴隨症狀。病人在進行移植前多存有顯著比例的腎功能不全，隨著移植存活時間的變長和心臟功能的變化常導致腎功能進一步惡化，再累積移植後影響的腎功能危險因素(如免疫抑制藥物等)走向更嚴重的腎功能嚴重度增加，最終會演變為末期腎病變。

檢視影響心臟移植後發生腎功能不全的原因，如何改善或預防腎臟進一步的傷害可分三大部分，第一部份是要維護腎臟有充足的血量和濾過壓、避免使用腎毒性藥物，第二部分是控制傳統腎功能損傷的危險因素(如高血壓、血脂異常和糖尿病)，第三部分是是各移植中心的免疫抑制藥物方案。免疫抑制藥物治療原則以 CNI 類藥物為主，併用其他類免疫抑制劑以達到抗排斥之目的，避免藥物副作用的發生。藥品的選擇需考量病人肝腎功能、共病症、是否有罹患癌症或感染的危險因子、是否發生過排斥、藥品特性及藥品副作用等，選擇適當的免疫抑制劑。例如病人發生腎功能異常時，可以考慮降低 CNI 藥物的使用劑量，增加不具腎毒性的藥物，如 **mycophenolate mofetil (MMF)** 或 **everolimus (certican)**，但須小心排斥的機率上升。因此醫療人員對於照顧移植後腎功能不全病人時，應針對病人的腎功能現況，審慎地評估相關影響因素之臨床意義，才能給予適當的處置。

移植術後腎功能的變化是複雜且綜合的問題，造成腎功能不全變化和末期腎臟病之因仍眾說紛紜，台灣本土性慢性腎臟病之相關危險因子也還待探討。能早期發現腎功能變化，可以延緩腎臟功能的惡化，而如何早期發現腎臟功能異常，目前多以腎絲球過濾率(GFR)來取代血清肌酸酐，同時以 GFR 的高低作為基礎，



便於臨床的篩檢與診治，這也是現今被普遍接受的觀念；西班牙包含 1062 例心臟移植病人的橫斷面研究，也指出 GFR 對於嚴重腎功能不全者是比血清肌酸酐可提供靈敏的識別度(Crespo-Leiro et al., 2010)。但是，一般生理上 GFR 會隨年齡增加而逐漸下降，單以此作為監測病人的腎功能是否會持續惡化或維持平穩仍是不足，因此，我們需要了解會造成病人腎功能傷害的原因，及影響腎功能惡化的危險因素，才能延緩移植病人腎功能變化的進程；目前國內也未有對移植後病人腎功能變化的危險因素相關研究報告，也在本研究中進行初步探討。

建議對腎絲球過濾率小於 $60\text{ml}/\text{mon}/1.73\text{m}^2$ 的病人加強衛教，尤其是高危險病患，如移植時年齡較大、缺血性心臟病與移植術前腎功能不全者，期能提早發現腎功能變化，延緩腎功能惡化時間。此外，心臟移植病人的臨床追蹤項目也應加入常規尿蛋白檢測，能夠更早察覺腎功能異常。

第七章 研究限制與未來研究建議

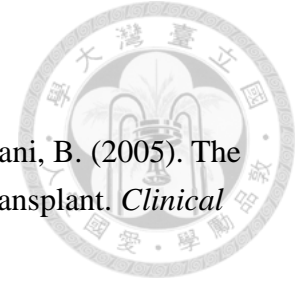


本研究為回溯性世代研究，年代久遠，但是病人腎功能數據幾無遺漏，其他相關變項遺漏值多在 1% 以下；移植前高血脂遺漏值百分比 6.2%，屬可接受範圍。

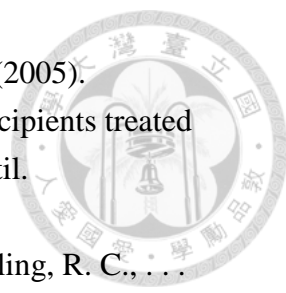
限制有：一、由於移植術後腎功能變化進展至需要長期洗腎或死亡都需要長時間，所以除去死亡及長期透析病人，有 16.4% 病人追蹤時間尚未滿五年。部分病人追蹤時間還不到五年；由於樣本數夠大，且限縮在五年內的變化情形作描述，應在合理範圍內。二、在探討相關變項與腎臟功能變化的關係，僅對只收集文獻查證後有意義變項做討論，未來研究可盡量包含各種可能的變項來做討論。三、由於收案的可近性，本研究對象僅限單一醫學中心的病人，研究結果推論到其他醫院時應審慎解讀。

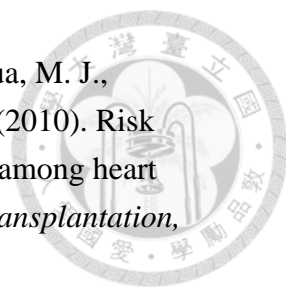
腎臟功能不全在心臟移植病人有逐年上升的變化趨勢，在不同研究時放入的各種危險因子變項與所採用的研究對象與族群各有不同，因此會產生許多不同的結果，此為第一份國內直接使用臨床數據描述心臟移植病人腎功能的變化，及可能的風險因素初探，結果和國外其他的研究報告差異不大。希望未來研究能再納入更多的國內資料，並要盡量包含各種可能的變項，及足夠的時間追蹤，找出這些造成腎臟功能下降的危險因子之間的關係與各因子對慢性腎臟疾病的權重，掌握變化趨勢，才能夠研究發展延緩腎功能惡化的措施，發展本土性整體計畫。

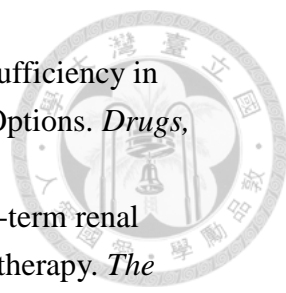
參考資料

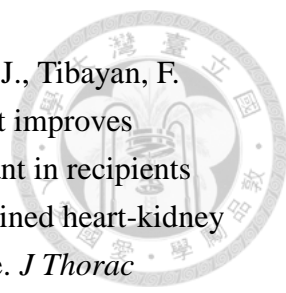


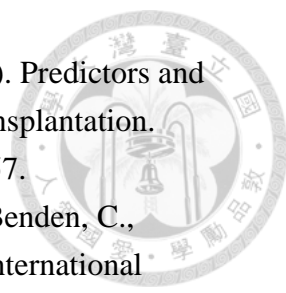
- Al Aly, Z., Abbas, S., Moore, E., Diallo, O., Hauptman, P. J., & Bastani, B. (2005). The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clinical Transplantation*, 19(5), 683-689.
- Alam, A., Badovinac, K., Ivis, F., Trpeski, L., & Cantarovich, M. (2007). The Outcome of Heart Transplant Recipients Following the Development of End-Stage Renal Disease: Analysis of the Canadian Organ Replacement Register (CORR). *American Journal of Transplantation*, 7(2), 461-465.
- Alonso, E. M. (2004). Long-term renal function in pediatric liver and heart recipients. *Pediatric transplantation*, 8(4), 381-385.
- Armitage, J. M., Fricker, F. J., del Nido, P., Starzl, T. E., Hardesty, R. L., & Griffith, B. P. (1993). A decade (1982 to 1992) of pediatric cardiac transplantation and the impact of FK 506 immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105(3), 464.
- Arora, S., Andreassen, A., Simonsen, S., Gude, E., Dahl, C., Skaardal, R., . . . Gullestad, L. (2007). Prognostic importance of renal function 1 year after heart transplantation for all-cause and cardiac mortality and development of allograft vasculopathy. *Transplantation*, 84(2), 149-154.
- Arora, S., Gude, E., Sigurdardottir, V., Mortensen, S. A., Eiskjær, H., Riise, G., . . . Jansson, K. (2012). Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(3), 259-265.
- Bauer, J., Thul, J., Krämer, U., Hagel, K., Akintürk, H., Valeske, K., . . . Schranz, D. (2001). Heart transplantation in children and infants: Short-term outcome and long-term follow-up. *Pediatric transplantation*, 5(6), 457-462.
- Bertani, T., Ferrazzi, P., Schieppati, A., Ruggenti, P., Gamba, A., Parenzan, L., . . . Remuzzi, G. (1991). Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney international*, 40(2), 243-250.
- Boissonnat, P., Gaillard, S., Mercier, C., Redonnet, M., Lelong, B., Mattei, M.-F., . . . Epailly, E. (2012). Impact of the early reduction of cyclosporine on renal function in heart transplant patients: a French randomised controlled trial. *Trials*, 13(1), 231.
- Bourge, R. C., Naftel, D. C., Costanzo-Nordin, M. R., Kirklin, J., Young, J. B., Kubo, S. H., . . . Kasper, E. (1993). Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 12(4), 549-562.

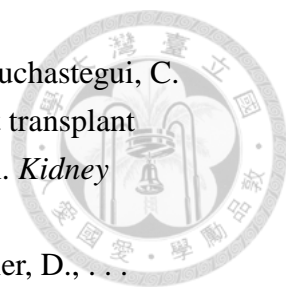
- 
- Boyer, O., Le Bidois, J., Dechaux, M., Gubler, M.-C., & Niaudet, P. (2005). Improvement of renal function in pediatric heart transplant recipients treated with low-dose calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplantation*, 79(10), 1405-1410.
- Boyle, J. M., Moualla, S., Arrigain, S., Worley, S., Bakri, M. H., Starling, R. C., . . . Thakar, C. V. (2006). Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, 48(5), 787-796.
- Brisco, M. A., Kimmel, S. E., Coca, S. G., Putt, M. E., Jessup, M., Tang, W. W., . . . Testani, J. M. (2014). Prevalence and prognostic importance of changes in renal function after mechanical circulatory support. *Circulation: Heart Failure*, 7(1), 68-75.
- Butler, J., Geisberg, C., Howser, R., Portner, P. M., Rogers, J. G., Deng, M. C., & Pierson, R. N. (2006). Relationship between renal function and left ventricular assist device use. *The Annals of thoracic surgery*, 81(5), 1745-1751.
- Canver, C., Heisey, D., & Nichols, R. (2000). Acute renal failure requiring hemodialysis immediately after heart transplantation portends a poor outcome. *The Journal of cardiovascular surgery*, 41(2), 203-206.
- Cassuto, J. R., Reese, P. P., Sonnad, S., Bloom, R. D., Levine, M. H., Olthoff, K., . . . Abt, P. (2010). Wait list death and survival benefit of kidney transplantation among nonrenal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 10(11), 2502-2511.
- Chen, J. W., Lin, C. H., & Hsu, R. B. (2014). Incidence, risk factor, and prognosis of end-stage renal disease after heart transplantation in Chinese recipients. *J Formos Med Assoc*, 113(1), 11-16. doi: 10.1016/j.jfma.2012.04.012
- Cirillo, M., De Santo, L. S., Pollastro, R. M., Romano, G., Mastroiacono, C., Maiello, C., . . . Anastasio, P. (2005). *Creatinine clearance and hemoglobin concentration before and after heart transplantation*. Paper presented at the Seminars in nephrology.
- Davies, R. R., Sorabella, R. A., Yang, J., Mosca, R. S., Chen, J. M., & Quaegebeur, J. M. (2012). Outcomes after transplantation for “failed” Fontan: a single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143(5), 1183-1192. e1184.
- De Santo, L. S., Romano, G., Amarelli, C., Maiello, C., Baldascino, F., Bancone, C., . . . Nappi, G. (2011). Implications of acute kidney injury after heart transplantation: what a surgeon should know. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 40(6), 1355-1361.

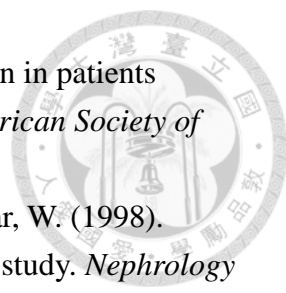
- 
- Delgado, J. F., Crespo-Leiro, M. G., Gómez-Sánchez, M. A., Paniagua, M. J., González-Vílchez, F., Vázquez de Prada, J. A., . . . Muñiz, J. (2010). Risk factors associated with moderate-to-severe renal dysfunction among heart transplant patients: results from the CAPRI study. *Clinical Transplantation*, 24(5), E194-E200.
- Delgado, J. F., Crespo-Leiro, M. G., Gómez-Sánchez, M. A., Paniagua, M. J., González-Vílchez, F., Vázquez de Prada, J. A., . . . Martínez-Dolz, L. (2010). Risk factors associated with moderate-to-severe renal dysfunction among heart transplant patients: results from the CAPRI study. *Clinical Transplantation*, 24(5), E194-E200.
- Deuse, T., Haddad, F., Pham, M., Hunt, S., Valantine, H., Bates, M., . . . Reitz, B. (2008). Twenty-Year Survivors of Heart Transplantation at Stanford University. *American Journal of Transplantation*, 8(9), 1769-1774.
- Devineni, R., McKenzie, N., Keown, P., Kostuk, W., Stiller, C., & Silver, M. (1984). Cyclosporine in cardiac transplantation. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 27(3), 252-254.
- English, R. F., Pophal, S. A., Bacanu, S. A., Fricker, J., Boyle, G. J., Ellis, D., . . . Law, Y. M. (2002). Long-Term Comparison of Tacrolimus-and Cyclosporine-Induced Nephrotoxicity in Pediatric Heart-Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 2(8), 769-773.
- Flechner, S. M., Kobashigawa, J., & Klintmalm, G. (2008). Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clinical Transplantation*, 22(1), 1-15.
- Garrido, I., Crespo-Leiro, M., Paniagua, M., Muñiz, J., Vázquez-Rey, E., Pérez-Fernández, R., . . . Castro-Beiras, A. (2005). Independent predictors of renal dysfunction after heart transplantation in patients with normal pretransplant renal function. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24(9), 1226-1230.
- Gonwa, T., Mai, M., Pilcher, J., Johnson, C., Pierson, S., Capehart, J., & Alivizatos, P. (1991). Stability of long-term renal function in heart transplant patients treated with induction therapy and low-dose cyclosporine. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 11(5), 926-928.
- González-Vílchez, F., Arizón, J., Segovia, J., Almenar, L., Crespo-Leiro, M., Palomo, J., . . . Pérez-Villa, F. (2014). *Chronic renal dysfunction in maintenance heart transplant patients: the ICEBERG study*. Paper presented at the Transplantation proceedings.

- 
- González-Vílchez, F., & de Prada, J. A. V. (2014). Chronic Renal Insufficiency in Heart Transplant Recipients: Risk Factors and Management Options. *Drugs*, 74(13), 1481-1494.
- Goral, S., Ynares, C., Shyr, Y., Yeoh, T., & Johnson, H. (1997). Long-term renal function in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 16(11), 1106-1112.
- Greenberg, A., Egel, J. W., Thompson, M. E., Hardesty, R. L., Griffith, B. P., Bahnson, H. T., . . . Puschett, J. B. (1987). Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases*, 9(1), 12-22.
- Gude, E., Andreassen, A. K., Arora, S., Gullestad, L., Grov, I., Hartmann, A., . . . Vardal, M. (2010). Acute renal failure early after heart transplantation: risk factors and clinical consequences. *Clinical Transplantation*, 24(6), E207-E213.
- Hamour, I. M., Omar, F., Lyster, H. S., Palmer, A., & Banner, N. R. (2009). Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 24(5), 1655-1662.
- Herlitz, H., & Lindelöw, B. (2000). Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(3), 311-314.
- Hornung, T. S., de Goede, C. G., O'Brien, C., Moghal, N. E., Dark, J. H., & O'Sullivan, J. J. (2001). Renal function after pediatric cardiac transplantation: the effect of early cyclosporin dosage. *Pediatrics*, 107(6), 1346-1350.
- Hoskote, A., & Burch, M. (2014). Peri-operative kidney injury and long-term chronic kidney disease following orthotopic heart transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. doi: 10.1007/s00467-014-2878-4
- Hoskote, A., Carter, C., Rees, P., Elliott, M., Burch, M., & Brown, K. (2010). Acute right ventricular failure after pediatric cardiac transplant: predictors and long-term outcome in current era of transplantation medicine. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139(1), 146-153.
- Hunt, J., Lerman, M., Magee, M. J., Dewey, T. M., Herbert, M., & Mack, M. J. (2005). Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 24(11), 1863-1867.
- Jokinen, J. J., Tikkanen, J., Kukkonen, S., Hämmäinen, P., Lommi, J., Sipponen, J., & Lemström, K. B. (2010). Natural course and risk factors for impaired renal function during the first year after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(6), 633-640.

- 
- Karamlou, T., Welke, K. F., McMullan, D. M., Cohen, G. A., Gelow, J., Tibayan, F. A., . . . Song, H. K. (2014). Combined heart-kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplant in recipients with reduced glomerular filtration rate: Analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *147*(1), 456-461. e451.
- Kobashigawa, J., Miller, L., Russell, S., Ewald, G., Zucker, M., Goldberg, L., . . . Gao, J. (2006). Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil (MMF) or Sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in Cardiac Transplant Patients: 1-Year Report. *American Journal of Transplantation*, *6*(6), 1377-1386.
- Kopp, J. B., & Klotman, P. E. (1990). Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology*, *1*(2), 162-179.
- Kunst, H., Thompson, D., & Hodson, M. (2004). Hypertension as a marker for later development of end-stage renal failure after lung and heart-lung transplantation: a cohort study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *23*(10), 1182-1188.
- Kurpesa, M., Trzos, E., Wierzbowska-Drabik, K., & Rechciński, T. (2010). Ivabradine as a heart rate-lowering agent in a patient with end-stage renal failure after heart transplantation. *Kardiologia polska*, *68*(6), 684-686.
- Lachance, K., White, M., Carrier, M., Mansour, A., Racine, N., Liskowski, M., . . . de Denus, S. (2014). Long-term evolution, secular trends, and risk factors of renal dysfunction following cardiac transplantation. *Transplant International*, *27*(8), 824-837.
- LAMAS, S. (2005). Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney international*, *68*(2), 898-907.
- Lanese, D. M., & Conger, J. D. (1993). Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *Journal of Clinical Investigation*, *91*(5), 2144.
- Levey, A. S., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *The Lancet*, *379*(9811), 165-180. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60178-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60178-5)
- Lewis, R., Van Buren, C., Radovancevic, B., Frazier, O., Janney, R., Powers, P., . . . Kerman, R. (1990). Impact of long-term cyclosporine immunosuppressive therapy on native kidneys versus renal allografts: serial renal function in heart and kidney transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, *10*(1 Pt 1), 63-70.

- 
- LINDELÖ W, B., BERGH, C.-H., Herlitz, H., & Waagstein, F. (2000). Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(5), 951-957.
- Lund, L. H., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Dipchand, A. I., Benden, C., Christie, J. D., . . . Yusef, R. D. (2013). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 32(10), 951-964.
- Manito, N., Rábago, G., Palomo, J., Arizón, J., Delgado, J., Almenar, L., . . . Pulpón, L. (2011). *Improvement in chronic renal failure after mycophenolate mofetil introduction and cyclosporine dose reduction: four-year results from a cohort of heart transplant recipients*. Paper presented at the Transplantation proceedings.
- Molina, E. J., Sandusky, M. F., Gupta, D., Gaughan, J. P., McClurken, J. B., Furukawa, S., & Macha, M. (2010). Outcomes after heart transplantation in patients with and without pretransplant renal dysfunction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 44(3), 168-176.
- Myers, B. D., Ross, J., Newton, L., Luetscher, J., & Perlroth, M. (1984). Cyclosporine-Associated Chronic Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 311(11), 699-705.
- Naesens, M., Kuypers, D. R., & Sarwal, M. (2009). Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(2), 481-508.
- Ojo, A. O., Held, P. J., Port, F. K., Wolfe, R. A., Leichtman, A. B., Young, E. W., . . . Merion, R. M. (2003). Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine*, 349(10), 931-940.
- Porter, G. A., Bennett, W. M., & Sheps, S. G. (1990). Cyclosporine-associated hypertension. *Archives of internal medicine*, 150(2), 280-283.
- Pouteil-Noble, C., Hemdawy, A., Villar, E., Boissonnat, P., & Sebbag, L. (2005). *Chronic renal failure and end-stage renal disease are associated with a high rate of mortality after heart transplantation*. Paper presented at the Transplantation proceedings.
- Rice, J. E., Shipp, A. T., Carlin, J. B., Vidmar, S. I., & Weintraub, R. G. (2002). Late reduction in cyclosporine dosage does not improve renal function in pediatric heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 21(10), 1109-1112.

- 
- Ruggenenti, P., Perico, N., Mosconi, L., Gaspari, F., Benigni, A., Amuchastegui, C. S., . . . Remuzzi, G. (1993). Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney international*, 43, 706-706.
- Sandner, S. E., Zimpfer, D., Zrunek, P., Rajek, A., Schima, H., Dunkler, D., . . . Wieselthaler, G. M. (2009). Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *The Annals of thoracic surgery*, 87(4), 1072-1078.
- Scherrer, U., Vissing, S. F., Morgan, B. J., Rollins, J. A., Tindall, R. S., Ring, S., . . . Victor, R. G. (1990). Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *New England Journal of Medicine*, 323(11), 693-699.
- Stehlik, J., Edwards, L., Kucheryavaya, A., Benden, C., Christie, J., Dipchand, A., . . . Hertz, M. (2012). International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. *J Heart Lung Transplant*, 31(10), 1052-1064.
- Strologo, L. D., Parisi, F., Legato, A., Pontesilli, C., Pastore, A., Ravà, L., . . . Rizzoni, G. (2006). Long-term renal function in heart transplant children on cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol*, 21(4), 561-565.
- Türker, M., Zeyneloglu, P., Sezgin, A., Pirat, A., & Arslan, G. (2013). *RIFLE criteria for acute kidney dysfunction following heart transplantation: incidence and risk factors*. Paper presented at the Transplantation proceedings.
- Taylor, D. O., Barr, M. L., Radovancevic, B., Renlund, D. G., Mentzer Jr, R. M., Smart, F. W., . . . VanVeldhuisen, P. (1999). A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 18(4), 336-345.
- Thomas, H. L., Banner, N. R., Murphy, C. L., Steenkamp, R., Birch, R., Fogarty, D. G., . . . Steering Group of the, U. K. C. T. A. (2012). Incidence, determinants, and outcome of chronic kidney disease after adult heart transplantation in the United Kingdom. *Transplantation*, 93(11), 1151-1157.
- Tinawi, M., Miller, L., & Bastani, B. (1997). Renal function in cardiac transplant recipients: retrospective analysis of 133 consecutive patients in a single center. *Clinical Transplantation*, 11(1), 1-8.

- 
- Van Buren, D. H., Burke, J. F., & Lewis, R. M. (1994). Renal function in patients receiving long-term cyclosporine therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 4(8), S17.
- van Gelder, T., Balk, A., Zietse, R., Hesse, C., Mochtar, B., & Weimar, W. (1998). Renal insufficiency after heart transplantation: a case-control study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13(9), 2322-2326.
- Villar, E., Boissonnat, P., Sebbag, L., Hendawy, A., Cahen, R., Trollet, P., . . . Pouteil-Noble, C. (2007). Poor prognosis of heart transplant patients with end-stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(5), 1383-1389.
- Wilkinson, A. H., & Cohen, D. J. (1999). Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(5), 1136-1144.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., . . . Januzzi, J. L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 62(16), e147-e239.
- Zietse, R., Balk, A., vd Dmpel, M., Meeter, K., Mochtar, B., Bos, E., & Weimar, W. (1994). Time-course of the decline in renal function in cyclosporine treated heart transplant recipients. *CLINICAL ASPECTS OF HEART TRANSPLANTATION*, 181.
- 吳岳霖, & 陳錫賢. (2012). 腎功能之評估: 由血液生化檢查值觀點. *腎臟與透析*, 24(1), 8-14.
- 吳明儒. (2007). 評估腎臟功能的方法. *腎臟與透析*, 19(2), 45-49.
- 宋鎮宇, 歐淑華, 林百慧, 劉建廷, 宋世英, & 蔡建松. (2014). 從心開始-心臟移植病人之評估與處置. *護理雜誌*, 61(4), 10-14.
- 巫宏傑, 吳允升, 柯文哲, & 王偉傑. (2011). 急性腎衰竭的分期. *當代醫學*(450), 283-289.
- 李志元, & 蔡孟昆. (2007). 免疫抑制劑. *臺灣醫學*, 11(1), 35-41.
- 林偉弘, 郭冠良, 夏清智, 吳岱穎, & 陳建志. (2013). 淺談慢性腎臟病. *北市醫學雜誌*, 10(2), 101-109.
- 范佩君, 張智翔, & 陳永昌. (2014). 心腎症候群及其處置. *內科學誌*, 25(2), 65-70.
- 陳苓怡, 郭美娟, 黃尚志, 蔡哲嘉, & 陳鴻鈞. (2012). 臨床評估腎臟功能方法之優缺點. *內科學誌*, 23(1), 34-41.
- 台灣腎臟醫學會. (2010). 慢性腎臟病防治手冊. 行政院衛生署國民健康局.