



國立臺灣大學公共衛生學院環境與職業健康科學研究所

博士論文

Institute of Environmental and Occupational Health Sciences

College of Public Health

National Taiwan University

Doctoral Dissertation

環境非理想溫度對於脆弱族群的腎損傷

The Impact of Suboptimal Environmental Temperatures on  
Kidney Injury in the Vulnerable Population

張哲瑞

Che-Jui Chang

指導教授：楊孝友 醫師 教授

Advisor: Hsiao-Yu Yang, M.D., M.S., Ph.D.

中華民國 一一四年八月

August 2025



# 國立臺灣大學博士學位論文

## 口試委員會審定書



### DOCTORAL DISSERTATION ACCEPTANCE CERTIFICATE NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

環境非理想溫度對於脆弱族群的腎損傷

### The Impact of Suboptimal Environmental Temperatures on Kidney Injury in the Vulnerable Population

本論文係 張哲瑞 (D08852007) 在國立臺灣大學公共衛生學院環境與職業健康科學研究所完成之博士學位論文，於民國 114 年 7 月 14 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

The undersigned, appointed by the National Taiwan University College of Public Health Institute of Environmental and Occupational Health Sciences on 14 July 2025 have examined a Doctoral Dissertation entitled above presented by Che-Jui Chang (D08852007) candidate and hereby certify that it is worthy of acceptance.

口試委員 Oral examination committee:

楊召友 許嘉城 黃尚志  
(指導教授 Advisor) 林靖渝 蔡柏軒

## 致謝

回首博士班六年求學之路，貫串台北總院住院醫師訓練與分派新竹台大分院升任主治，臨床與學術的雙重淬煉讓我心存感恩。

指導教授孝友老師，是我學術上的引路人，更是職涯導師，從住院醫師選科時就為我指點迷津；一路走來，身兼環職與家醫雙專而潛心學海的老師以自身為榜樣，如明燈指引我前行。學生哲瑞今日若勉強算為兼顧臨床與研究的家醫科醫師，實仰賴老師的身教與言教。蔡兆勳院長在老年醫學領域的豐富經驗與資源，則為我的臨床研究奠定堅實基礎。

感謝摯愛的太太憲竹與家人，在我奔波於醫院與書桌的忙碌歲月中，肩負家庭與育兒重任，做我應時的幫助。女兒絡衣於 2024 年降生，為我的生命增添無限喜樂。如今，我的「學術之子」也將於 2025 年夏季問世，盼其為環境職業醫學與老年醫學的跨領域發展貢獻微薄之力。

感謝教會聖徒們的代禱與陪伴，願這一切榮耀歸於神。最後，感謝實驗室學弟妹們與醫院同仁們惠予我許多協助，也感謝每一位參與研究的病友，讓我得以在這條路上砥礪前行。





## 摘要

氣候變遷加劇環境溫度的波動，對人類的身心健康造成重大衝擊。眾多與氣候變遷相關的健康風險中，慢性腎臟病（CKD）已成為全球的重要疾病負擔；在臺灣，慢性腎臟病及末期腎病透析更長年高居健保支出首位。受到國際間對病因未明慢性腎臟病（CKDu）關注的啟發，本研究進一步探討非理想環境溫度對臺灣脆弱族群腎臟健康的影響，特別聚焦於農業工作者與居家高齡衰弱者。

針對彰化縣農民族群，回溯性研究發現非傳統病因之慢性腎臟病佔所有 CKD 個案的 48.9%，且農民罹患 CKDu 的調整後盛行率勝算比比非農民高出 45% 至 63%。高達 22% 的農民有脫水現象，是非農民（14%）的約兩倍，暗示熱壓力與脫水是農民 CKDu 的潛在危險因子。戶外熱暴露與慢性腎病存在顯著的時間滯後效應，彰化縣研究顯示腎功能受損與前 1 至 9 個月的戶外熱暴露呈正向關聯，平均氣溫每升高 1 °C，慢性腎病風險增加 4% 至 22%，其中累積 9 個月的影響最顯著（勝算比為 1.22，95% 信賴區間為 1.09–1.37）。此關聯在女性及農民族群中尤其顯著。然而對勞力工作者的額外分析，並未顯示 CKDu 風險顯著上升，這可能表示臺灣農民的腎損傷不僅由熱壓力引起，其他農業相關危害如農藥、重金屬、止痛藥等也可能是潛在病因。全國性研究同樣驗證農民有較高 CKDu 風險（勝算比為 1.09，95% 信賴區間為 1.001–1.18），並且發現戶外熱暴露與整體族群慢性腎臟病風險的顯著相關。儘管許多參與者（農民 24.9%，非農民 7.4%）腎功能已達慢性腎臟病標準，但僅約七分之一的人接受醫師診斷，凸顯臺灣腎病診斷率普遍偏低的問題。

在前瞻型研究世代中，我們首次發現，在臺灣相對寒冷的月份（11 月至 4 月），室內環境低溫與居家高齡衰弱者的疑似腎損傷（pKI）發生呈顯著關聯。低溫對 pKI 的累積滯後效應在 25 日以上達到顯著（勝算比為 0.996，95% 信賴區間為 0.992–0.999），顯示溫度下降會增加 pKI 風險。高溫對此族群的 pKI 未觀察到顯著影響，這可能與高齡衰弱者主要待在室內且高溫幅度較小有關。研究進一步發現，pKI 事件伴隨血清和肽素（copeptin）濃度上升、尿液嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白（NGAL）濃度上升，以及心律變異度低頻/高頻比（LF/HF）的增加，這些生物指標變化初步顯示高齡衰弱者腎損傷的潛在病生理機轉，例如抗利尿激素路徑活化、早期腎小管間質性損傷及交感神經活性增強等。

整體而言，環境高低溫對脆弱族群腎功能有潛在負面影響，強調氣候變遷下需針對高風險群制定特殊保護策略，並提升早期診斷與監測，以強化社會韌性應對未來健康挑戰。

關鍵字：環境溫度、高溫壓力、低溫壓力、病因未明慢性腎臟病、疑似腎損傷、農民、老年衰弱族群、氧化壓力、氣候變遷





## Abstract

Climate change exacerbates environmental temperature fluctuations, significantly impacting human health. Among numerous climate-related health risks, chronic kidney disease (CKD) represents a major global burden, with CKD and end-stage renal disease dialysis consistently topping Taiwan's healthcare expenditures. Inspired by international focus on chronic kidney disease of undetermined etiology (CKDu), this study investigates the effects of non-optimal environmental temperatures on kidney health in vulnerable Taiwanese populations, particularly agricultural workers and frail elderly receiving home care.

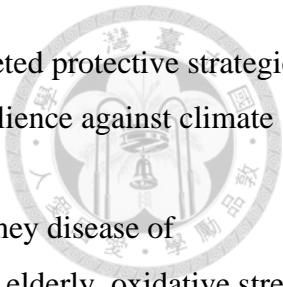
Retrospective analyses of Changhua County farmers revealed that chronic kidney disease of nontraditional etiology accounted for 48.9% of all CKD cases, with farmers exhibiting a 45–63% higher adjusted prevalence odds ratio for CKDu compared to non-farmers. Notably, 22% of farmers showed signs of dehydration, nearly double that of non-farmers (14%), suggesting heat stress and dehydration as potential CKDu risk factors. Outdoor heat exposure was significantly associated with CKD, with a 1°C increase in average temperature linked to a 4–22% increased CKD risk over 1–9 months, with the most pronounced effect at 9 months ( $OR=1.22$ , 95% CI: 1.09–1.37). This association was particularly evident in females and farmers (females:  $OR=1.39$ , 95% CI: 1.13–1.71; farmers:  $OR=1.28$ , 95% CI: 1.11–1.49). However, analysis of manual laborers showed no significant CKDu risk elevation, indicating that farmers' kidney injury may involve additional agricultural hazards such as pesticides, heavy metals, or analgesics. A nationwide case-control study confirmed higher CKDu risk in farmers ( $OR=1.09$ ) and a significant association between outdoor heat exposure and CKD risk. Despite 24.9% of farmers and 7.4% of non-farmers meeting CKD criteria, only about one-seventh received a physician diagnosis, highlighting Taiwan's low CKD diagnosis rate.

In the prospective research cohort, for the first time, we identified a significant association between indoor low temperatures (November–April) and possible kidney injury (pKI) in frail elderly individuals ( $OR=0.996$ , 95% CI: 0.992–0.999 for cumulative lag over 25 days). High indoor temperatures showed no significant pKI effect, likely due to limited temperature fluctuations indoors. pKI events were accompanied by elevated serum copeptin, urinary NGAL, and increased heart rate variability low-to-high frequency ratio (LF/HF), suggesting pathophysiological mechanisms such as vasopressin pathway activation, early tubulointerstitial injury, and enhanced sympathetic activity.

Overall, this study underscores the significant impact of extreme environmental temperatures

on kidney health in vulnerable populations. It emphasizes the need for targeted protective strategies and enhanced early diagnosis and monitoring to strengthen community resilience against climate change-related health challenges.

Keywords: Environmental temperature, heat stress, cold stress, chronic kidney disease of undetermined etiology (CKDu), possible kidney injury (pKI), farmers, frail elderly, oxidative stress, climate change



# 目 次



口試委員會審定書.....	.ii
致謝.....	iii
摘要.....	iv
Abstract .....	vi
目 次.....	viii
圖 次.....	x
表 次.....	xi
第一章 緒論.....	1
第二章 彰化縣農業族群之病因未明慢性腎臟病.....	5
研究背景與目的.....	5
研究方法.....	5
研究結果.....	9
討論.....	10
第三章 彰化縣農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性.....	26
研究背景與目的.....	26
研究方法.....	26
研究結果.....	28
討論.....	29
第四章 全國農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性.....	44
研究背景與目的.....	44
研究方法.....	44
研究結果.....	46
討論.....	47
第五章 室內環境溫度對居家高齡衰弱族群的腎功能影響.....	65
研究背景與目的.....	65
研究方法.....	67
研究結果.....	72
討論.....	74

第六章 結論.....	103
參考文獻.....	106
附錄.....	112
口試委員修訂建議與回應.....	113
研究資源與技術聲明.....	124



## 圖 次

圖一、研究概念圖.....	4
圖二、2004 年至 2014 年彰化縣氣溫變化趨勢.....	39
圖三、彰化縣農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性研究收案流程圖.....	40
圖四、以箱型圖顯示腎功能與環境氣溫之關聯.....	41
圖五、不同時間滯後下 CKD 與平均環境溫度之關聯性.....	42
圖六、CKD 風險與環境氣溫之關聯：亞群體分析 .....	43
圖七、全國農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性研究：流程圖.....	62
圖八、以全國成人健檢資料呈現 CKD 風險與環境氣溫之關聯：亞群體分析 .....	63
圖九、與環境高溫相關的腎損傷機轉.....	84
圖十、與環境低溫相關的腎損傷機轉.....	85
圖十一、居家高齡衰弱者研究收案流程示意圖.....	86
圖十二、為驗證環境溫度滯後效應之病例交叉對照設計 .....	87
圖十三、基於腎功能檢驗時間之病例交叉對照設計 .....	87
圖十四、疑似腎損傷發生與環境溫度的滯後效應.....	88
圖十五、疑似腎損傷發生與環境溫度的滯後效應（pKI 替代定義-1） .....	93
圖十六、疑似腎損傷發生與環境溫度的滯後效應（pKI 替代定義-2） .....	98
圖十七、整合概念圖.....	105



## 表 次

表一、彰化縣農業族群之病因未明慢性腎臟病：研究對象特性.....	15
表二、農民與非農民的 CKD 與 CKDu 盛行率.....	17
表三、研究對象中 CKDu 病例與對照組的特性 .....	18
表四、CKDu 危險因子的多變量分析 .....	20
表五、農民的 CKD 與 CKDu 風險估計 .....	21
表六、將病例與對照進行配對後之研究族群特性.....	22
表七、CKDu 危險因子的多變量分析（配對病例對照研究） .....	24
表八、CKDu 危險因子的多變量分析（勞動者與非勞動者比較） .....	25
表九、彰化縣農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性：研究對象特性.....	33
表十、CKD 與平均環境溫度之關聯：不同時間滯後之多變項分析 .....	35
表十一、檢查前 9 個月平均氣溫與 CKD 之關聯：多變項分析 .....	36
表十二、不同溫度指標及時間滯後下 CKD 與平均氣溫之關聯（敏感性分析） .....	37
表十三、本研究使用之 ICD 疾病分類代碼.....	53
表十四、全國農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性：研究對象特性.....	54
表十五、配對後研究族群特性（CKD 病例與非 CKD 對照） .....	56
表十六、CKD 與 CKDu 之危險因子分析 .....	57
表十七、環境溫度與 CKD 和 CKDu 之關聯：不同時間滯後之多變項分析 .....	59
表十八、台灣各地區 CKD 與 CKDu 盛行率.....	61
表十九、研究族群特徵.....	79
表二十、病例期間與對照期間之臨床與實驗室指標.....	81
表二十一、病例期間與對照期間之室內環境溫度比較.....	82
表二十二、疑似腎損傷發生與相關生物指標的關聯性.....	83

# 第一章 緒論



隨著全球暖化問題與溫室效應日漸嚴峻，來自環境的熱暴露對於人類經濟文化與身心健康皆構成重大影響。根據 2021 年聯合國政府間氣候變遷專門委員會（IPCC）報告，全球平均地表溫度從 1850–1900 年到 2011–2020 年期間增加約  $1.09^{\circ}\text{C}$ ，其中陸地 ( $1.59^{\circ}\text{C}$ ) 的溫度上升比海洋 ( $0.88^{\circ}\text{C}$ ) 更多。<sup>1</sup> 從衛星觀測數據顯示，台灣的地表溫度在短短十五年內 (2001–2015) 增加約  $0.21^{\circ}\text{C}$ 。<sup>2</sup> 在明確的氣候暖化證據下，與環境熱暴露相關的社區衝擊，尤其是健康危害更須受到重視。

在眾多與氣候變遷相關的健康負面影響之下，慢性腎臟病是人類社會的一大疾病負擔，預估每年在全球範圍內造成 120 萬人死亡。<sup>3</sup> 在台灣，慢性腎臟病及其後續的末期腎病透析治療常年居於健保醫療支出的第一位。一般來說，慢性腎臟病的主要病因包括糖尿病、腎絲球腎病、高血壓及結構性腎臟病等。根據 2016 年台灣「腎臟病健康促進機構門診」的新收慢性腎病個案病因，糖尿病在各腎病階段的占比為 35.7% 至 48.4%，其次為腎絲球腎病和高血壓。<sup>4</sup>

除了上述的傳統病病因外，近年來國際公共衛生與醫學界特別關注一群非傳統病因的慢性腎臟病患者，稱為病因未明或非傳統病因慢性腎臟病 (chronic kidney disease of undetermined or nontraditional etiology, CKDu or CKDnt)。<sup>5</sup> 根據過去文獻，高溫下從事體力勞動引起的缺水 (dehydration) 和反覆的急性腎損傷 (acute kidney injury) 可能是熱暴露增加腎病風險的原因。<sup>6</sup> 高溫環境造成的身體核心體溫上升，可能是一種獨立於脫水之外的病生理機制，因為過去研究發現僅補充水分無法消除中南美洲農工的腎臟病風險。<sup>7</sup> 多種環境和職業因素導致的腎毒性物質暴露，也是腎臟疾病的重要病因；然而，世界各地所報告之非傳統慢性腎病盛行率、危險因子、致病機轉等並無一致。例如，中南美洲地區的 CKDu 個案主要出現在炎熱天氣下工作的男性農民，而南亞地區如斯里蘭卡和印度的研究則集中在受污染地下水影響的地區。<sup>8</sup>

在探討環境危害因子對社區民眾的健康效應，必須優先考慮易感受族群 (susceptible population)，也就是相同暴露下較脆弱族群 (vulnerable population)。本研究定義的脆弱族群涵蓋兩類：一為長期暴露於戶外高溫環境下之農民族群，二為因生理退化、共病與行動限制而對氣溫變化高度敏感的高齡衰弱者。文獻亦顯示，氣溫變化對此類族群之死亡率與腎功能變化具有顯著影響。<sup>9</sup> 與極端天氣事件 (如熱浪、寒流) 不同，非理想環境溫度 (non-optimal temperature) 指的是偏離人體生理最適條件的中等強度溫度暴露，雖單日風險較低，

卻因暴露頻繁、影響廣泛，已被證實對整體疾病負擔貢獻更大。<sup>10</sup> 因此，從強化社區韌性的角度出發，針對老衰族群探討環境高溫或低溫暴露，以及相關疾病負擔，應能提出有效策略以降低氣候變遷對社區民眾之衝擊。

本研究始於國際學者對 CKDu 的關注，特別是熱暴露與農民腎臟健康的關聯。鑑於台灣長年有「洗腎王國」之稱，CKD 盛行率高（約 11.9%）<sup>4</sup>，初始研究聚焦探討台灣農民的 CKDu 流行病學。然而，研究過程中發現台灣農民以高齡者為主（平均年齡 62.4 歲）<sup>11</sup>，與國際 CKDu 高風險族群（以中南美洲及南亞的年輕男性農工為主）特徵顯著不同。<sup>8</sup> 國際上對 CKDu 的診斷條件通常排除 60 歲以上族群（以區分傳統 CKD 病因，如糖尿病與高血壓），但此限制在台灣脈絡下並不實際，因高齡農民占多數且常具有多重共病症。因此，本研究調整焦點，著重探討農民與熱暴露對整體 CKD 的影響，以更全面涵蓋台灣農業族群的腎臟健康風險。進一步為克服 CKD 發展緩慢、觀察期長的研究限制，並聚焦另一高風險脆弱族群，本研究設計為針對高齡衰弱者進行的前瞻性研究，臨床終點為 possible kidney injury (pKI)，意指腎功能在短期（1-3 個月）內顯著下降之疑似腎損傷狀態。此一指標具備即時性與敏感性，有助於捕捉亞急性腎功能變化。前期先導研究亦發現，11 至 4 月的低溫月份中，寒冷暴露與 pKI 風險上升具有顯著關聯，顯示低溫亦為重要暴露源。因此，本研究同時探討高溫與低溫對 pKI 的影響，進一步解析非理想溫度與腎損傷之時序關係與致病機轉。

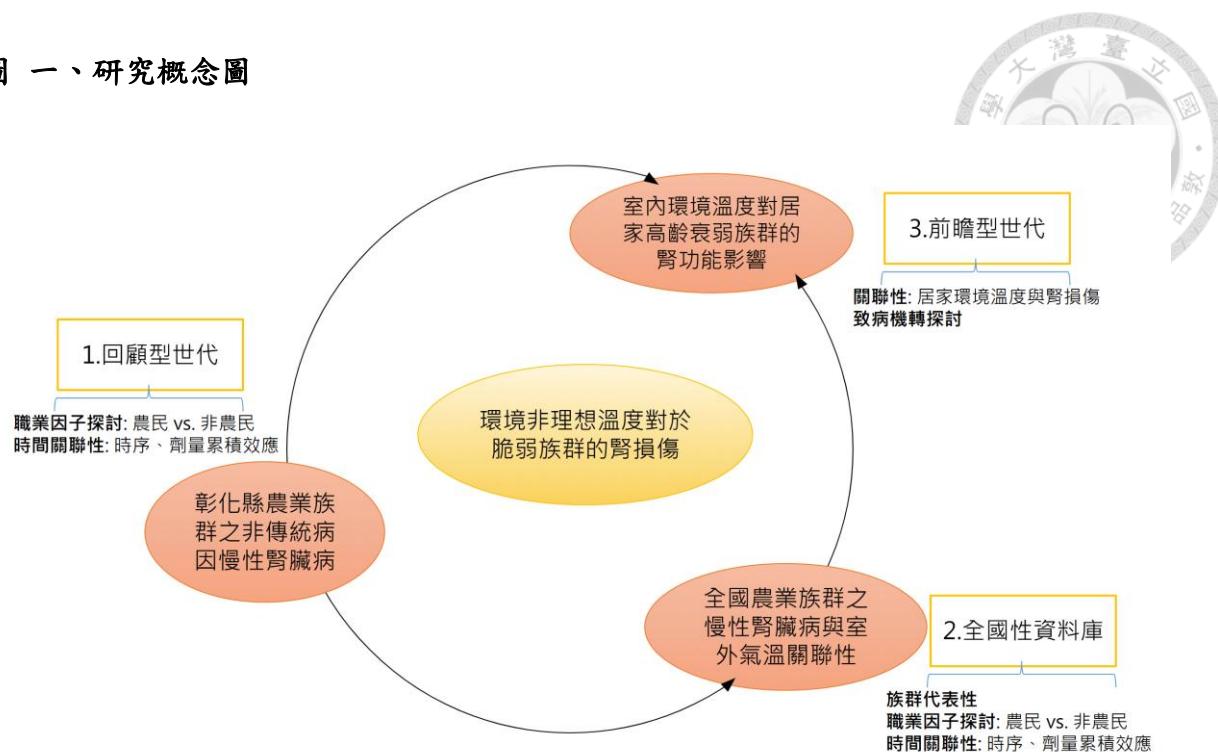
綜合上述，本研究自 CKDu 議題出發，結合台灣人口特徵（高齡化、多重共病）與環境脈絡（高溫與低溫暴露交替），探討非理想環境溫度對脆弱族群腎臟健康的影響。研究分為三個子題：

1. 回顧型世代（第二章、第三章）：為探討彰化縣農民族群病因未明慢性腎臟病之風險，以及與熱危害之相關性與時序性分析。本研究使用 2005–2014 年彰化縣衛生局與台大公衛學院合作收案之整合式篩檢健康資料庫，以混合橫斷性研究設計分析農業族群的非傳統慢性腎病盛行率；<sup>11</sup> 並且以開放式氣候資料集與健康資料的連結，探討慢性腎臟病風險與發病前戶外熱暴露在不同時間滯後結構的關聯性。<sup>12</sup>
2. 全國性資料庫（第四章）：以全國回溯性農民世代為對象進行巢式病例對照研究。本研究使用 2012–2018 全國成人健檢資料，以農民與非農民為研究族群探討慢性腎病盛行率與影響因子。結合全台氣候數據與空氣汙染之共同暴露資料，探討農民和非農民職業族群的罹病風險差異以及與環境因子的相關性。<sup>13</sup>

3. 前瞻型世代（第五章）：本研究採用病例交叉對照設計，以接受新竹台大分院居家醫療照顧的老年衰弱族群為對象進行收案。本研究採重複測量方式收集參與者資料包括居家環境溫溼度、居家醫療評估、問卷調查、血液與尿液檢驗等，並追蹤6個月。以疑似腎損傷（pKI）為主要臨床結果，透過重複測量模型分析環境溫度與pKI的關聯及滯後效應。

整體而言，三個研究子題分別採用回顧性社區篩檢資料、全國性健檢資料與前瞻性臨床監測資料，形成一個涵蓋多樣資料源與方法論的整體研究架構（圖一），藉此從不同角度探討氣候變遷下，非理想環境溫度如何對台灣脆弱族群的腎臟健康造成威脅，並提出未來公共衛生與臨床照護策略的依據。

圖一、研究概念圖



#### 概念圖說明：

本研究分為三個子題進行，探討環境溫度與脆弱族群腎損傷之關聯性。

##### 1. 回顧型世代 (Retrospective Cohort Study) :

本研究旨在探討彰化縣農民族群病因未明慢性腎臟病 (chronic kidney disease of undetermined cause, CKDu) 的風險，以及與熱危害的相關性與時序性分析。研究數據來源於 2005-2014 年彰化縣衛生局與台大公衛學院合作收案的整合式篩檢健康資料庫，採用混合橫斷性研究設計 (mixed cross-sectional study design) 分析農業族群中非傳統慢性腎病的盛行率 (第二章)。此外，通過連結開放式氣候資料集與健康資料，探討慢性腎臟病風險與發病前戶外熱暴露在不同時間滯後結構下的關聯性 (第三章)。

##### 2. 全國性資料庫 (Population-based Study) :

本研究以全國回溯性農民世代為研究對象，採用巢式病例對照研究 (nested case-control study) 設計。數據來源於 2012-2018 年全國成人健檢資料，研究族群分為農民與非農民，探討慢性腎病的盛行率及其影響因子。結合全台氣候數據，分析農民與非農民職業族群的罹病盛行率差異，並評估其與戶外熱暴露的相關性 (第四章)

##### 3. 前瞻型研究世代 (Prospective Research Cohort) :

本研究採用病例交叉對照設計 (case-crossover design)，以接受新竹台大分院居家醫療照顧的老年衰弱族群為收案對象。研究採用重複測量方式，收集參與者的資料，包括居家環境溫溼度、居家醫療評估、問卷調查、血液與尿液檢驗等，並追蹤 6 個月。以疑似腎損傷 (possible kidney injury, pKI) 為主要臨床結果，透過廣義估計方程分析環境溫度與 pKI 的關聯性及滯後效應 (第五章)。



## 第二章 彰化縣農業族群之病因未明慢性腎臟病研究背景與目的

慢性腎臟病（Chronic kidney disease, CKD）是非傳染性疾病（non-communicable diseases, NCD）的重要組成部分，也是造成全球疾病負擔的主要慢性疾病之一。全球 CKD 的盛行率約為 9.1%。<sup>14</sup> 傳統的 CKD 風險因素主要包括糖尿病和高血壓。然而，近年來，病因未明或非傳統病因慢性腎臟病（CKDu / CKDnT）已在中美洲、南亞和非洲的農業工作者中被報導，其他疑似地區包括中東和北美。<sup>5 15</sup> CKDu 的風險因作物種類、工作特性及國家而異。一項針對 2017–2018 年尼加拉瓜甘蔗收割農工（n=128）的研究顯示其有最高的 CKDu 風險（勝算比為 11.80，95% 信賴區間為 3.93–35.41），其次是 2005–2010 年斯里蘭卡稻農（n=815）的研究報告（勝算比為 9.17，95% 信賴區間為 4.17–20.06）。<sup>16 17</sup> 過去學者提出的 CKDu 潛在病因包括高溫壓力（heat stress）和腎毒性物質（如農藥、重金屬、矽等）。<sup>18</sup>

台灣是東亞的一個島國，氣候潮濕且更易受全球暖化影響；從 1911 年至 2005 年，台灣的氣溫上升了 1.4°C，約為北半球 (0.7°C) 的兩倍。<sup>19</sup> 在台灣，大多數農民為小規模自營業者，沒有任何職業健康教育規範。與其他 CKDu 流行地區相似，台灣農民廣泛暴露於高溫壓力和農藥。然而，台灣農業人口的 CKDu 流行病學資料尚屬缺乏。

本研究旨在調查彰化縣農民之病因未明慢性腎臟疾病盛行率及勝算比。彰化縣和雲林縣是台灣前兩大稻米種植縣，該縣夏季炎熱，平均日溫為 28-30°C。研究假設從事農業與病因未明慢性腎臟病之盛行率增加有獨立相關。<sup>\*</sup>

## 研究方法

### 彰化縣整合式篩檢計畫（Changhua Community-based Integrated Screening, CHCIS）

台灣的社區整合式整合篩檢計畫始於 1999 年的基隆市，2001 年推行至南投縣。2003 年，衛生福利部指派台灣公共衛生學會（Taiwan Public Health Association, TPHA）制定社區整合篩檢計畫的指導方針，地方衛生局醫護人員定期接受繼續教育與培訓，確保篩檢計畫的

\* 本章相關研究內容發表於 Occupational and Environmental Medicine 78.12 (2021): 849-858.

全面性和一致性。彰化縣自 2005 年起開辦社區整合式健康篩檢服務，由衛生局整合中央四癌（大腸癌、乳癌、子宮頸癌、口腔癌）、三高（高血脂、高血壓、高血糖）之篩檢項目，並推動肝癌、肺結核及胃癌篩檢項目，由 27 個鄉鎮市衛生所每年於 4-9 月間各提供至少 1 場篩檢服務，每年預計服務 1 萬人，故社區整合式健康篩檢服務又稱為「萬人健檢」活動。

在彰化地區，40 歲以上成人為主要目標群體，由地方衛生局負責進行成人健康檢查服務。從 2005 年起，彰化縣衛生局每年舉辦整合性篩檢活動，涵蓋慢性病及癌症篩檢。彰化縣內所有成年居民可免費參加該計畫。活動通常在醫療資源相對缺乏的鄉鎮學校活動中心舉行，由當地衛生所使用電話、電子郵件及相關通知管道邀請居民參加。活動期間，現場人員包括基層醫護人員與志工，皆接受標準化訓練。

## 研究對象

我們使用 2005 年至 2014 年彰化縣整合式篩檢計畫的資料，研究族群包括參與計畫的 15-60 歲全職農民和非農民。由於研究重點在於相對年輕成年人盛行的 CKDu，因此我們排除了年齡小於 15 歲或大於 60 歲的參與者。非農民族群則包括所有其他全職就業的參與者，排除僅有兼職或未填寫職業描述的參與者，以消除潛在的健康工人效應。本研究已通過國立臺灣大學研究倫理委員會審查（審查編號：202004HM030）。

## 共變數（Covariates）

公衛護理師或護士經過標準化訓練，收集過去病史、個人史、身高、體重、血壓等資訊，現場醫師則負責理學檢查。血液和尿液樣本由技術人員按照標準化方式收集分析。為了保護參與者的隱私，所有身分識別資訊均未透露。在本研究數據收集階段，我們無法確定患者是否有重複參加篩檢計畫。

研究收集數據包括：

- 人口學資料：生日、生理性別、教育程度、職業、居住地和檢查日期；
- 檢查/檢驗：身高、體重、血壓、血糖（所有血液和尿液樣本均在 8 小時禁食後採集）、血紅素、血清肌酸酐（serum creatinine）、尿素氮（BUN）、血脂、尿酸、尿液分析等；
- 生活型態：菸檳酒史和中藥使用；
- 過去病史：腎臟疾病、泌尿道結石、高血壓、糖尿病、高血脂症、心臟病、中風、骨質



疏鬆、慢性肝病、痛風、氣喘等；

- 教育程度：分為小學或以下、中學（初中和高中）和大專以上；

- 居住地都市化程度<sup>20</sup>；

- 身體質量指數（BMI）：分為過重（ $BMI \geq 24$ ）、過輕（ $BMI < 18.5$ ）或正常範圍（ $24 > BMI \geq 18.5$ ）。

我們根據過去病史和實驗室檢查確認疾病狀態和合併症。糖尿病由病史或空腹血糖超過 126 mg/dL 判定。高血脂症由病史或低密度脂蛋白膽固醇超過 130 mg/dL 或三酸甘油脂超過 150 mg/dL 判定。高尿酸血症定義為血清尿酸超過 7 mg/dL。貧血定義為女性血紅素低於 11 g/dL 或男性血紅素低於 13 g/dL。蛋白尿由尿液分析試紙的陽性蛋白測試（>2+）判定。血尿由尿液分析試紙的紅血球測試（>2+）判定。其他合併症根據病史認定。

## 結果變數（Outcome variables）

本研究的主要結果變數為病因未明慢性腎臟疾病（CKDu）。臨牀上慢性腎臟病的診斷通常是根據 KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 提供的診斷標準。<sup>21</sup> 雖然 KDIGO 對慢性腎臟病的定義需要兩次腎功能（估計腎絲球過濾率，estimated glomerular filtration rate, eGFR）的測量，但鑑於 CKDu 的無症狀特性和公共衛生研究需求，國際腎臟學會（International Society of Nephrology, ISN）針對 CKDu 的診斷建議，可以基於單一測量的腎功能。<sup>22</sup>

## 慢性腎臟病（CKD）的定義

研究採用了 CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 公式來計算估計腎絲球過濾率（eGFR），CKD 在研究中定義為  $eGFR < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ，對應於 KDIGO 標準中的 CKD 第 3-5 期，在進行人群檢測時使用了單次 eGFR 測量。<sup>23 24</sup>

## 病因未明慢性腎臟病（CKDu）的定義

用於流行病學研究的 CKDu 定義取決於能否從現有資料中排除已知的 CKD 傳統病因。在本研究中，主要採用的 CKDu 定義（**CKDu 定義 1**）為：年齡小於 60 歲且  $eGFR < 60 \text{ L/min}/1.73 \text{ m}^2$ ，同時排除了患有高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿以及目前正在使用中藥的情況。為了進行敏感性分析並方便與其他研究進行比較，研究也使用了其他兩種 CKDu 定義。

**CKDu 定義 2:** 年齡小於 60 歲且  $eGFR < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ，排除了患有高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿的情況。

**CKDu 定義 3:** 年齡小於 60 歲且  $eGFR < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ，排除了患有高血壓、糖尿病的情況，這個定義與其他研究中常用的 CKDu 定義相似。<sup>25</sup>



## 統計分析

本研究比較了農民與非農民之間的 CKDu 盛行率。為了便於不同 CKDu 研究區域之間的比較，研究根據 WHO 2000–2025 年世界人口進行了盛行率的年齡標準化。在多變項分析中，研究使用多元羅吉斯回歸計算了 CKDu 的盛行率勝算比（PORs）。分析中使用的解釋變數包括了職業（農民對非農民）、年齡（以年為單位）、性別、教育程度（大學或以上、中學、或小學或以下）、居住地都市化程度（市區、市郊、鄉村）、吸菸狀態（目前吸菸者或否）、身體質量指數（BMI）（ $<18.5$ 、 $18.5\text{--}24$ 、 $\geq 24$ ），以及共病症（高尿酸血症、高血脂、心臟病和慢性肝病）。研究從三個迴歸模型估計勝算比。

- **模型一：**調整了年齡、性別、教育程度和居住地都市化程度等人口統計學因素。
- **模型二：**在模型一的基礎上進一步調整了生活型態因素（抽菸習慣、BMI）和共病症（包括高尿酸血症、高血脂、心臟病和慢性肝病）。
- **模型三：**在模型二的基礎上額外調整了使用中藥情況。（僅應用於 CKDu 定義 2 和 3，因為 CKDu 定義 1 已經排除中藥使用）

比較模型二和模型三的目的是為了探討使用中藥的潛在影響，這與台灣過去馬兜鈴酸腎病變的歷史有關。<sup>26</sup> 此外，研究也考量到吸菸、身體質量指數（BMI）和共病症可能位於農民狀態與 CKDu 之間的潛在因果路徑上，因此設計模型一僅調整人口統計學因素，以便更直接地評估職業與 CKDu 的關聯。在評定統計結果時，雙尾 P 值小於 0.05 被視為統計上顯著。所有統計分析均是利用 SAS 軟體（V.9.4）完成。

## 延伸統計分析

原始的盛行率勝算比估計是基於一個相對較大的回溯性資料庫，這可能會導致即使差異很小也能得出顯著的結果。因此，我們進行了一項橫斷面配對病例對照研究作為替代方法。對於樣本量的計算，我們使用了 Dupont 等學者的方法，並使用 StatsDirect 統計軟體（V.3.3.4）。<sup>27 28</sup> 設定  $\alpha = 0.05$ 、統計功效（power）= 0.8、病例對照比 = 2.0、病例與對照

相關性 = 0.2、對照組中暴露的假設比例 = 20%、偵測到的最小差異勝算比為 1.5，計算結果顯示最小樣本量為 478 例病例和 956 例對照。由於我們的研究人群中只有 320 例 CKDu 病例，因此所有病例都與非 CKDu 參與者以 1:2 的比例進行配對，配對條件基於年齡（每 3 年一個區間）和性別。其餘的統計分析與原始研究相同。

研究主要目的是確定台灣農民是否患有較高的 CKDu 風險。由於農民通常暴露於多種職業和環境危害（熱壓力、農藥、水污染中的重金屬等），我們也將農民與其他勞力密集型工作者歸為一組，並比較了勞力工作者與非勞力工作者的 CKDu 風險。主要的職業組別是根據 2015 年台灣職業標準分類（TSCO）進行分類，這是根據 2008 年國際職業標準分類修訂的台灣版本。根據他們的職業，參與者被分為勞力工作者（TSCO 組別 6-9）和非勞力工作者（TSCO 組別 0-5）。其餘的統計分析與原始研究相同。

## 研究結果

### 主要分析

本研究族群中包含了 5,555 名農民與 35,761 名非農民。非農民主要為服務與銷售人員（21%）、機械與設備操作員（19%）以及專業人員（18%）。農民群體的男性比例高於非農民，且其平均年齡也較高。農民的教育程度普遍低於非農民，大多數農民僅接受小學教育或未受正式教育；相較之下，多數非農民完成了國中以上教育程度。吸菸者的比例在農民中也顯著高於非農民。有超過一半的農民（61%）屬於過重 ( $BMI \geq 24$ )，相較於非農民的 48%。與非農民相比，農民有較高的高血壓、糖尿病、高血脂、心臟病、中風、痛風與高尿酸血症盛行率。若以血中尿素氮與肌酸酐比值大於 20 作為脫水的指標，農民發生脫水的比例為 22%，亦高於非農民的 14%（表一）。

表二摘要了在不同定義下 CKD 與 CKDu 的盛行率。整體而言，農民的 CKD 盛行率為 3.1%（依年齡標準化後為 0.9%），非農民為 1.3%（年齡標準化後為 0.8%）。以主要定義（CKDu 定義 1）來看，農民的 CKDu 盛行率為 2.3%（年齡標準化後為 0.7%），非農民為 0.9%（年齡標準化後為 0.6%）。在本研究族群中，CKDu 佔所有 CKD 病例的 48.9%。

表三整理了 CKDu 痘例與對照組的特徵。CKDu 痘患相對來說年齡較大（52 歲對比 47 歲）、男性比例較高（60%對比 33%）、教育程度較低（僅小學或以下為 42%，非 CKDu 組為 22%）。在職業分佈上，農林漁牧業者佔最多（27.5%），其次為機械設備操作及組裝人員（16.9%），以及技藝有關工作人員（15.3%）。在共病症方面，CKDu 痘患有較高比例的

高尿酸血症（27%對比6%）、痛風（12%對比2%）及心臟病（2.5%對比1.4%）。

農民與非農民CKDu的粗盛行率比為2.73（95%信賴區間為2.13–3.50）。年齡、男性及高尿酸血症與CKDu呈正相關；而高教育程度則與CKDu呈負相關。在調整了人口統計學變項（年齡與性別）、社會經濟因素（教育與都市化程度）、生活型態（是否吸菸）、體格（BMI）及共病症（高尿酸血症、高血脂、心臟病與慢性肝病）後，農民的CKDu調整後盛行率勝算比（adjusted POR）為1.45（95%信賴區間為1.10–1.90）（表四）。

表五總結了在不同模型設定下，農民與非農民間CKD與CKDu的風險估計。農民對於CKD的調整後盛行率勝算比介於1.23至1.25之間，而對CKDu的調整後盛行率勝算比則介於1.45至1.46之間。整體來看，不同模型與定義下的風險估計變化不大。

## 延伸分析

在配對病例對照研究中，共有320位CKDu病例與640位對照組（表六）。與配對的對照組相比，CKDu病例中農林漁牧業者比例顯著較高（28%對比18%），且多數具有共病症，如貧血、痛風與高尿酸血症。農民與非農民之間的CKDu粗盛行率勝算比為1.76（95%信賴區間：1.28–2.43）。其中，高尿酸血症與CKDu之間呈高度正相關；而高教育程度（大學以上）則與CKDu呈負相關。農民的CKDu調整後盛行率勝算比為1.56（95%信賴區間為1.09–1.23）（表七）。

在原始（未配對）研究族群中比較勞力工作者與非勞力工作者，勞力工作者的CKDu粗盛行率勝算比為2.08（95%信賴區間為1.65–2.63）。經調整人口學變項（年齡與性別）、社會經濟因素（教育與都市化程度）、生活型態（是否吸菸）、體格（BMI）及相關共病症（高尿酸血症、高血脂、心臟病與慢性肝病）後，勞力工作者的CKDu調整後盛行率勝算比為1.15（95%信賴區間為0.88–1.50）（表八）。

## 討論

### 主要發現

在東亞地區，CKDu尚未受到足夠關注。然而根據我們的資料顯示，以流行病學研究定義的CKDu在彰化地區的佔所有慢性腎臟病個案的48.9%，比例不可忽視。根據我們以不同方式建立的盛行率勝算比模型，農民罹患CKDu的風險比非農民高出45%至63%。據我們所知，這是第一份針對東亞國家農民CKDu盛行率與風險比較的研究。



## 結果解釋

為了區分 CKDu 與傳統病因慢性腎臟病，我們在分析中排除了與 CKD 相關的共病症，或根據資料分析調整後勝算比。我們發現農民在慢性腎臟病的較高風險部分可由傳統危險因子（如高血壓與糖尿病）解釋，這在我們的多變項分析中已顯示。然而，即使排除這些共病症後，農民罹患 CKDu 的風險仍然偏高，顯示尚有其他非傳統因子須關注，例如農業社區中的環境與職業危害。

我們發現約四分之一的農民有脫水現象。若以血中尿素氮與肌酸酐比值超過 20 作為脫水指標，農民脫水的比例是非農民的兩倍（22% 對比 14%，卡方檢定的 P 值 <0.001）。過去研究已提供與熱壓力相關腎損傷的可能機轉，包括：<sup>29 30 31 32</sup>

- 热壓力與體力消耗導致水分與電解質流失，進而啟動腎素-血管收縮素-醛固酮系統（RAAS）與抗利尿激素（vasopressin），造成腎血流量減少與局部缺氧；<sup>33</sup>
- 在高溫下進行體力勞動會使腎臟與腸道之間爭奪心輸出血流，經交感神經系統調控；<sup>32</sup>
- 核心體溫上升可能造成亞臨床橫紋肌溶解，其產物如尿酸會促進腎小管發炎；<sup>34</sup>
- 長期脫水會活化醛糖還原酶（aldose reductase）路徑，產生內源性果糖，並透過果糖激酶誘導腎損傷；<sup>35</sup>
- 長時間勞動會減少腸道灌流，增加腸道通透性，讓內毒素進入血液循環，導致系統性與腎臟局部的發炎反應。<sup>32</sup>

依據上述機制，高脫水、高尿酸血症與高體溫在農業工作者中應更為常見，這些人正是 CKDu 的高風險群。過去研究亦指出，脫水與核心體溫上升是熱壓力與腎損傷之間的重要連結；<sup>5 29 18 15</sup> 而本研究也提供了流行病學上的證據：台灣農民確實容易出現脫水且罹患 CKDu 風險上升。因此，未來應加強農民的熱危害預防措施，如提供水分補充、休息時間與遮蔽處等。<sup>36</sup>

儘管我們的研究顯示農民有較高的 CKDu 風險，對勞力工作者的額外分析結果卻顯示無顯著關聯。與非勞力工作者相比，勞力工作者並未顯示出更高的 CKDu 風險。一個可能的限制是我們只能依主要職業分類，無法細分實際暴露的情境，因此被分類為勞力者未必真的承受高溫壓力或高體力負荷。儘管如此，此分析仍暗示在台灣農民身上觀察到的 CKDu 高風險，可能並不僅由熱壓力所致，還包含其他農業環境與職業相關因子。

土壤中主要的腎毒性金屬污染物為砷（arsenic）、鎘（cadmium）、鉛（lead）與汞

(mercury)。<sup>37</sup> 在台灣，農村土壤的污染來源主要包括有機廢棄物（例如農藥）、含重金屬的廢水，以及腐蝕性金屬廢料。部分農地曾遭受鄰近工廠排放的重金屬廢水污染。為瞭解農地土壤的重金屬污染狀況，環境保護署自 1982 年起啟動全國農地土壤重金屬含量調查及後續管理控制措施。若農地中污染物濃度達到《土壤污染管制標準》所訂定之閾值，經檢測確認後將限制種植作物。本研究無法取得影響農民的潛在環境危害物暴露資料，包括農藥使用與土壤中的其他腎毒性物質。儘管目前研究對農藥與 CKDu 之間的關聯仍有不一致結果，但多數針對水稻農的 CKDu 研究提出，農藥污染的水源是主要的假說。<sup>38 39 17 40</sup> 因此，農藥可能是導致台灣農民 CKDu 的一個中介因子。由於重金屬在人體中具有較長的生物半衰期，我們建議未來 CKDu 研究可進一步檢測重金屬的生物標記。

我們亦嘗試將彰化地區於 2005 年至 2014 年間的重金屬污染事件空間分布納入比較。<sup>11</sup> 結果顯示，雖然部分鄉鎮（如線西鄉）周邊確有環保署列管的重金屬污染事件，但 CKDu 盛行率並未在此類鄉鎮特別集中，亦未與高溫地區重疊。由於本研究為橫斷性設計，且缺乏個體層級的暴露評估，因此無法進一步推論重金屬暴露與 CKDu 之間的因果關係。然而，這些結果暗示即使存在潛在的環境重金屬污染，其與 CKDu 的盛行率分布可能不具顯著相關性，未來仍需更高解析度的個體暴露資訊佐證。

此外，本研究也無法取得止痛藥（包括非類固醇消炎止痛藥）使用資料。若農民因體力負荷較高而較常服用止痛藥，則 CKDu 的風險也可能與這些藥物的腎毒性有關。值得注意的是，多篇綜論指出 CKDu 的成因具有多因性，亦即上述多個因子（高溫壓力、農藥、重金屬、消炎止痛藥）可能同時存在。<sup>18 15 38</sup> 因此，我們建議未來台灣 CKDu 的後續研究應納入更全面的暴露評估。

與亞洲其他研究相比，本研究族群的 CKDu 盛行率相對較低。於印度 Uddanam 地區進行的橫斷性研究（共納入 2,210 名成人，系統隨機抽樣）中，CKDu 盛行率為 13.3%；<sup>41</sup> 在印尼西爪哇地區，另一橫斷性研究（針對 354 名男性農民，系統隨機抽樣）中，CKDu 盛行率為 18.6%。<sup>40</sup> 由於本研究中不論是農民或非農民的 CKDu 盛行率皆偏低，因此亦引發一項疑問：這樣的盛行差異是否真正來自 CKDu。本研究所採用的 CKDu 定義，一般僅排除糖尿病與高血壓，其他 CKD 可能病因仍需釐清後才能診斷 CKDu。此外，在回歸分析中，傳統 CKD 因子的殘餘干擾效應也可能導致農民 CKDu 盛行率較高。儘管我們已進行數項敏感度分析，並採用比其他流行病學研究更嚴格的 CKDu 定義，本研究所發現之農民身份與 CKDu 的關聯仍應謹慎解讀。



## 與人口普查資料的代表性比較

本研究使用自願性健康篩檢計畫的資料庫，因此有必要檢視參與者是否具有彰化縣人口的代表性。根據台灣 2005–2014 年的人口普查資料，彰化縣總人口為 1,306,830 人，其中農業人口為 377,429 人（約佔 29%）。<sup>42</sup> 根據彰化縣 2010 年的人口普查資料，男性約佔 51.3%、女性約佔 48.7%，平均年齡為 38.1 歲。依據 2010 年彰化縣農業統計資料，在農業人口中，男性佔 84.0%、女性佔 16.0%，平均年齡為 62.4 歲。根據 2002 年全國性代表性研究（共 5,409 名台灣人），以四變項 MDRD 公式（Four-variable MDRD equation）估算，台灣 40–59 歲族群的第三期 CKD 盛行率為 3.4%。<sup>43</sup>

與上述普查資料相比，本研究的研究對象中農民比例較低（僅 13.4%），男性比例也大幅偏低（僅 33.7%，女性為 66.7%）。在本研究中的農民中，男性比例為 40.6%、女性為 59.4%，也低於彰化農業統計資料所呈現的比例。這些結果顯示農民參與此健康篩檢計畫的意願較低。無論是農民或非農民，男性參與者比例皆偏低。本研究中以同樣四變項 MDRD 公式估算的第三期 CKD 盛行率為 3.0%，與全國資料相當。雖然本研究中的農民參與者與普查資料相符地呈現出高齡與低男性比例等趨勢，但整體而言，CHCIS 研究族群的代表性有限。

## 研究限制

本研究有數項限制。於資料擷取時間點（2020 年 4 月 9 日），我們無法辨識個別受試者是否曾重複參加年度健康檢查；若部分參與者多次參與，可能導致結果偏差。本研究未針對農藥或其他與 CKDu 有關的毒素進行暴露評估；亦未取得工作時數、工作場所溫度與濕度等資訊，因此無法量化熱壓力或腎毒性物質對農民 CKDu 發展的影響。本研究為回溯性設計，可能存在回憶偏差（recall bias），使 CKDu 的盛行比被高估或低估。此外，亦可能存在選擇偏差（selection bias）：工作勞累程度較高、較長時間暴露高溫壓力的農民可能反而較少接受年度健康檢查，導致 CKDu 盛行比被低估。最後，如前所述，彰化縣整合式篩檢計畫參與者的代表性限制了本研究結果的外部效度。

## 小結

根據本研究於彰化縣的健康篩檢計畫結果，我們提供了台灣農民罹患 CKDu 風險升高的

實證資料。未來需進行具代表性的後續研究。東亞地區 CKDu 的流行情形應透過共同研究計畫與嚴謹的暴露評估進一步釐清；各國政府應為農民提供職業健康教育。在臨床實務中，醫師對於無明顯病因卻出現腎功能異常的農民應提高警覺，並詳細進行臨床評估與職業史詢問。



表一、彰化縣農業族群之病因未明慢性腎臟病：研究對象特性

變量		農民 (N = 5,555)	非農民 (N = 35,761)
年齡（歲）		52.6 (5.9)	47.1 (7.4)
	15 - 20	1 (0.02%)	3 (0.01%)
	20 - 30	4 (0.1%)	267 (0.7%)
	30 - 40	186 (3.3%)	5,783 (16.2%)
	40 - 50	1,335 (24.0%)	15,621 (43.7%)
	50 - 60	4,029 (72.5%)	14,087 (39.4%)
性別			
	女性	3,300 (59.4%)	24,073 (67.3%)
	男性	2,255 (40.6%)	11,688 (32.7%)
教育程度			
	大學及研究生	242 (4.4%)	9,220 (25.8%)
	中學	2,315 (41.8%)	19,277 (54.0%)
	小學及以下	2,986 (53.9%)	7,200 (20.2%)
都市化程度 †			
	中	5,046 (90.8%)	12,506 (35.0%)
	低	4,558 (82.1%)	23,255 (65.0%)
職業 (TSCO 分類)			
	1：管理人員	-	191 (0.5%)
	2：專業人員	-	6,311 (17.6%)
	3：技術員及助理專業人員	-	5,314 (14.9%)
	4：事務支援人員	-	811 (2.3%)
	5：服務及銷售工作者	-	7,388 (20.7%)
	6：農、林、漁、牧業生產人員	5,555 (100.0%)	210 (0.6%)
	7：技藝有關工作人員	-	5,127 (14.3%)
	8：機械設備操作及組裝人員	-	6,858 (19.2%)
	9：基層技術工及勞力工	-	2,731 (7.6%)
	0：軍人	-	11 (0.03%)
	無法分類	-	809 (2.3%)
吸菸狀況			
	不吸菸	4,558 (82.1%)	31,409 (87.8%)
	當前吸菸者	997 (17.9%)	4,352 (12.2%)
身體質量指數			
	正常 (18.5–24)	2,057 (37.0%)	17,584 (49.2%)
	偏低 (<18.5)	116 (2.1%)	1,137 (3.2%)
	超重 ( $\geq 24$ )	3,382 (60.9%)	17,034 (47.6%)
腎功能 §			
	血清肌酸酐 (mg/dL)	0.8 (0.3)	0.7 (0.3)
	血尿素氮 (mg/dL)	13.5 (4.1)	11.0 (5.0)
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	93.0 (15.3)	101.4 (19.0)

<b>慢性腎臟病</b>			
	第 3 期	162 (2.92%)	443 (1.24%)
	第 4 期	4 (0.07%)	27 (0.08%)
	第 5 期	7 (0.13%)	11 (0.03%)
<b>疾病狀態</b>			
	高血壓	801 (14.4%)	3,230 (9.0%)
	糖尿病	544 (9.8%)	1,943 (5.4%)
	高脂血症	2,765 (49.8%)	16,217 (45.3%)
	心臟病	178 (3.2%)	666 (1.9%)
	慢性肝病	242 (4.4%)	1,494 (4.2%)
	中風	16 (0.3%)	84 (0.2%)
	氣喘	46 (0.8%)	362 (1.0%)
	貧血	243 (4.4%)	2,330 (6.5%)
	痛風	158 (2.8%)	875 (2.4%)
	高尿酸血症	522 (9.4%)	2,382 (6.7%)
	尿路結石	108 (1.9%)	823 (2.3%)
	脫水	1,232 (22.2%)	4,924 (13.8%)
<b>中草藥使用</b>			
	當前使用者	70 (1.3%)	341 (1.0%)
	非使用者	5,485 (98.7%)	35,420 (99.0%)

研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。

對於連續變量，標準差以括號形式呈現在均值後；對於分類變量，百分比以括號形式呈現在計數後。實驗室檢查的缺失數據佔所有觀察值的 0.4%，在進一步評估腎功能下降風險前已移除。

¶ 居住地都市化程度根據台灣常用的全國標準分類，基於區域代碼或郵遞區號，分為三個城市化等級（高、中、低）。<sup>20</sup> 本研究對象所在的彰化縣僅有兩個城市化等級（中和低）。

§ 血清肌酸酐的測量可追溯至同位素稀釋質譜 (IDMS) 參考測量程序。採用 CKD-EPI 公式計算 eGFR。慢性腎臟病第 3–5 期的病例數基於單次血清肌酸酐實驗室值估計。

縮寫：eGFR：估計腎絲球過濾率；TSCO：台灣標準職業分類。

表二、農民與非農民的 CKD 與 CKDu 盛行率

		農民			非農民			總計		
		女性	男性	全部	女性	男性	全部	女性	男性	全部
CKDu 定義 1	病例數	40	47	87	89	144	233	129	191	320
	人口數	2,163	1,591	3,754	18,099	8,699	26,798	20,262	10,290	30,552
	粗盛行率	1.80%	3.00%	2.30%	0.50%	1.70%	0.90%	0.60%	1.90%	1.00%
	年齡標準化盛行率	0.50%	1.00%	0.70%	0.30%	2.10%	0.60%	0.30%	2.10%	0.70%
CKDu 定義 2	病例數	40	48	88	89	146	235	129	194	323
	人口數	2,177	1,617	3,794	18,179	8,856	27,035	20,356	10,473	30,829
	粗盛行率	1.80%	3.00%	2.30%	0.50%	1.60%	0.90%	0.60%	1.90%	1.00%
	年齡標準化盛行率	0.50%	1.00%	0.70%	0.30%	2.10%	0.60%	0.30%	2.10%	0.70%
CKDu 定義 3	病例數	52	58	110	117	171	288	169	229	398
	人口數	2,615	1,723	4,338	21,594	9,458	31,052	24,209	11,181	35,390
	粗盛行率	2.00%	3.40%	2.50%	0.50%	1.80%	0.90%	0.70%	2.00%	1.10%
	年齡標準化盛行率	0.60%	1.20%	0.80%	0.30%	2.00%	0.60%	0.40%	2.10%	0.70%
CKD	病例數	72	101	173	169	312	481	241	413	654
	人口數	3,285	2,244	5,529	24,006	11,664	35,670	27,291	13,908	41,199
	粗盛行率	2.20%	4.50%	3.10%	0.70%	2.70%	1.30%	0.90%	3.00%	1.60%
	年齡標準化盛行率	0.60%	1.50%	0.90%	0.40%	2.30%	0.70%	0.40%	2.40%	0.80%

研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。

年齡標準化：盛行率基於世界衛生組織 2000–2025 年世界人口進行年齡標準化。

CKDu 定義 1：60 歲以下的 CKD，排除高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿及目前使用中草藥的病例。

CKDu 定義 2：60 歲以下的 CKD，排除高血壓、糖尿病、血尿及蛋白尿的病例。

CKDu 定義 3：60 歲以下的 CKD，排除高血壓及糖尿病的病例。

CKD：腎功能下降 ( $eGFR < 60 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ )，基於單次血清肌酐實驗室值計算。 $eGFR$  計算採用 CKD-EPI 公式。

表三、研究對象中 CKDu 病例與對照組的特性

變量		CKDu 病例 (N = 320)	非 CKDu 對照 (N = 30,232)
年齡（歲）		52.3 (6.2)	47.1 (7.5)
	15–20	0 (0.00%)	4 (0.01%)
	20–30	1 (0.3%)	218 (0.7%)
	30–40	19 (5.9%)	4,948 (16.4%)
	40–50	70 (21.9%)	13,130 (43.4%)
	50–60	230 (71.9%)	11,932 (39.5%)
性別			
	女性	129 (40.3%)	20,133 (66.6%)
	男性	191 (59.7%)	10,099 (33.4%)
教育程度			
	大學及研究生	45 (14.2%)	7,507 (24.9%)
	中學	139 (43.7%)	16,119 (53.4%)
	小學及以下	134 (42.1%)	6,559 (21.7%)
都市化程度			
	中	83 (25.9%)	9,745 (32.2%)
	低	237 (74.1%)	20,487 (67.8%)
職業 (TSCO 分類)			
	1：管理人員	3 (0.9%)	143 (0.5%)
	2：專業人員	28 (8.8%)	4,974 (16.5%)
	3：技術員及助理專業人員	26 (8.1%)	4,022 (13.3%)
	4：事務支援人員	7 (2.2%)	628 (2.1%)
	5：服務及銷售工作者	34 (10.6%)	5,410 (17.9%)
	6：農、林、漁、牧業生產人員	88 (27.5%)	3,809 (12.6%)
	7：技藝有關工作人員	49 (15.3%)	3,723 (12.3%)
	8：機械設備操作及組裝人員	54 (16.9%)	5,011 (16.6%)
	9：基層技術工及勞力工	19 (5.9%)	1,925 (6.4%)
	0：軍人	0 (0.0%)	8 (0.03%)
	無法分類	12 (3.8%)	579 (1.9%)
吸菸狀況			
	不吸菸	265 (82.8%)	26,335 (87.1%)
	當前吸菸者	55 (17.2%)	3,897 (12.9%)
身體質量指數			
	正常 (18.5–24)	124 (38.8%)	15,578 (51.5%)
	偏低 (<18.5)	12 (3.8%)	1,000 (3.3%)
	超重 ( $\geq 24$ )	184 (57.5%)	13,649 (45.2%)
腎功能			
	血清肌酸酐 (mg/dL)	1.55 (0.96)	0.77 (0.18)

	血尿素氮 ( mg/dL )	17.79 ( 6.98 )	11.83 ( 3.48 )
	eGFR ( mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	51.56 ( 10.84 )	99.20 ( 13.72 )
<b>慢性腎臟病</b>			
	第 3 期	303 ( 94.7% )	-
	第 4 期	8 ( 2.5% )	-
	第 5 期	9 ( 2.8% )	-
<b>疾病狀態</b>			
	高脂血症	154 ( 48.1% )	13,049 ( 43.2% )
	心臟病	8 ( 2.5% )	438 ( 1.4% )
	慢性肝病	17 ( 5.3% )	1,267 ( 4.2% )
	中風	0 ( 0.0% )	50 ( 0.2% )
	氣喘	2 ( 0.6% )	284 ( 0.9% )
	貧血	26 ( 8.1% )	1,927 ( 6.4% )
	痛風	37 ( 11.6% )	467 ( 1.5% )
	高尿酸血症	86 ( 26.9% )	1,791 ( 5.9% )
	尿路結石	11 ( 3.4% )	593 ( 2.0% )
	脫水	8 ( 2.5% )	4,117 ( 13.6% )

研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。

對於連續變量，標準差以括號形式呈現在均值後；對於分類變量，百分比以括號形式呈現在計數後。

**CKDu 定義：**60 歲以下的慢性腎臟病，排除高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿及目前使用中草藥的病例（CKDu 定義 1）。

表 四、CKDu 危險因子的多變量分析

共變量	盛行率勝算比 (Prevalence odds ratio)		
	粗勝算比	模型 1	模型 2
<b>職業</b>			
農民	2.73 (2.13–3.50)	1.46 (1.12–1.92)	1.45 (1.10–1.90)
非農民	1.00	1.00	1.00
<b>年齡（歲）</b>	1.13 (1.10–1.15)	1.09 (1.06–1.11)	1.09 (1.07–1.12)
<b>性別</b>			
男性	2.96 (2.36–3.71)	2.60 (2.05–3.29)	2.07 (1.58–2.71)
女性	1.00	1.00	1.00
<b>教育程度</b>			
高（大學及以上）	0.29 (0.21–0.41)	0.60 (0.41–0.88)	0.63 (0.42–0.92)
中（中學）	0.42 (0.33–0.54)	0.60 (0.46–0.79)	0.65 (0.49–0.85)
低（小學及以下）	1.00	1.00	1.00
<b>都市化程度</b>			
中	0.74 (0.58–0.95)	0.87 (0.67–1.13)	0.88 (0.68–1.15)
低	1.00	1.00	1.00
<b>吸菸狀況</b>			
當前吸菸者	1.38 (1.03–1.85)	-	0.78 (0.56–1.08)
不吸菸	1.00	-	1.00
<b>身體質量指數</b>			
偏低 (<18.5)	1.38 (0.74–2.57)	-	1.64 (0.87–3.08)
超重 ( $\geq 24$ )	1.68 (1.34–2.12)	-	1.15 (0.90–1.46)
正常 (18.5–24)	1.00	-	1.00
<b>共病</b>			
高尿酸血症	5.79 (4.50–7.46)	-	4.09 (3.10–5.40)
高脂血症	1.22 (0.98–1.52)	-	0.80 (0.63–1.01)
心臟病	1.76 (0.87–3.58)	-	1.24 (0.60–2.55)
慢性肝病	1.29 (0.79–2.11)	-	1.24 (0.75–2.05)

研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。

CKDu 定義為 60 歲以下的慢性腎臟病個案，排除高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿及目前使用中草藥的病例（CKDu 定義 1）。

盛行率勝算比通過多元羅吉斯回歸估計，95% 信賴區間以括號形式呈現在風險估計後。

- 模型 1：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度。
- 模型 2：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、生活型態和共病症。
- 對照組：每個共病症的對照組為無該疾病的參與者。

表 五、農民的 CKD 與 CKDu 風險估計

	調整後盛行率勝算比 (Adjusted prevalence odds ratio)		
	模型 1	模型 2	模型 3
<b>CKDu 定義 1</b>	1.46 (1.12–1.92)	1.45 (1.10–1.90)	-
<b>CKDu 定義 2</b>	1.46 (1.12–1.91)	1.45 (1.10–1.90)	1.45 (1.10–1.90)
<b>CKDu 定義 3</b>	1.46 (1.15–1.86)	1.45 (1.13–1.85)	1.45 (1.13–1.85)
<b>CKD</b>	1.25 (1.03–1.51)	1.23 (1.01–1.49)	1.23 (1.01–1.49)

研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。

**CKDu 定義 1**：60 歲以下的 CKD，排除高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿及目前使用中草藥的病例。

**CKDu 定義 2**：60 歲以下的 CKD，排除高血壓、糖尿病、血尿及蛋白尿的病例。

**CKDu 定義 3**：60 歲以下的 CKD，排除高血壓及糖尿病的病例。

**CKD**：腎功能下降 ( $eGFR < 60 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ )，基於單次血清肌酐實驗室值計算。 $eGFR$  計算採用 CKD-EPI 公式。

盛行率勝算比通過多元羅吉斯回歸估計，95% 信賴區間以括號形式呈現在風險估計後。

- **模型 1**：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度。
- **模型 2**：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、生活型態和共病症。
- **模型 3**：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、生活型態、共病症及中草藥使用。

表 六、將病例與對照進行配對後之研究族群特性

變量		CKDu 病例 (N = 320)	非 CKDu 對照 (N = 640)
年齡（歲）		52.3 (6.2)	52.4 (6.2)
	20–30	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	30–40	19 (5.9%)	34 (5.3%)
	40–50	70 (21.9%)	149 (23.3%)
	50–60	230 (71.9%)	455 (71.1%)
性別			
	女性	129 (40.3%)	258 (40.3%)
	男性	191 (59.7%)	382 (59.7%)
教育程度			
	高（大學及研究生）	45 (14.2%)	115 (18.1%)
	中（中學）	139 (43.7%)	317 (49.8%)
	低（小學及以下）	134 (42.1%)	204 (32.1%)
都市化程度			
	中	83 (25.9%)	191 (29.8%)
	低	237 (74.1%)	449 (70.2%)
職業 (TSCO 分類)			
	1：管理人員	3 (0.9%)	3 (0.5%)
	2：專業人員	28 (8.8%)	63 (9.8%)
	3：技術員及助理專業人員	26 (8.1%)	68 (10.6%)
	4：事務支援人員	7 (2.2%)	4 (0.6%)
	5：服務及銷售工作者	34 (10.6%)	93 (14.5%)
	6：農、林、漁、牧業生產人員	88 (27.5%)	115 (18.0%)
	7：技藝有關工作人員	49 (15.3%)	102 (15.9%)
	8：機械設備操作及組裝人員	54 (16.9%)	121 (18.9%)
	9：基層技術工及勞力工	19 (5.9%)	50 (7.8%)
	0：軍人	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	無法分類	12 (3.8%)	21 (3.3%)
吸菸狀況			
	不吸菸	265 (82.8%)	513 (80.2%)
	當前吸菸者	55 (17.2%)	127 (19.8%)
身體質量指數			
	正常 (18.5–24)	124 (38.8%)	309 (48.3%)
	偏低 (<18.5)	12 (3.8%)	18 (2.8%)
	超重 ( $\geq 24$ )	184 (57.5%)	313 (48.9%)
腎功能			
	血清肌酸酐 (mg/dL)	1.55 (0.96)	0.85 (0.18)
	血尿素氮 (mg/dL)	17.79 (6.98)	12.72 (3.40)
	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	51.56 (10.84)	92.92 (12.64)

<b>慢性腎臟病</b>			
	第 3 期	-	303 (94.7%)
	第 4 期	-	8 (2.5%)
	第 5 期	-	9 (2.8%)
<b>疾病狀態</b>			
	高脂血症	154 (48.1%)	321 (50.2%)
	心臟病	8 (2.5%)	12 (1.9%)
	慢性肝病	17 (5.3%)	33 (5.2%)
	中風	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	氣喘	2 (0.6%)	5 (0.8%)
	貧血	26 (8.1%)	27 (4.2%)
	痛風	37 (11.6%)	27 (4.2%)
	高尿酸血症	86 (26.9%)	67 (10.5%)
	尿路結石	11 (3.4%)	13 (2.0%)
	脫水	8 (2.5%)	63 (9.8%)

配對研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。所有 320 例 CKDu 病例按年齡和性別以 1:2 配對非 CKDu 參與者。對於連續變量，標準差以括號形式呈現在均值後；對於分類變量，百分比以括號形式呈現在計數後。

**CKDu 定義：**60 歲以下的慢性腎臟病，排除高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿及目前使用中草藥的病例（CKDu 定義 1）。

表 七、CKDu 危險因子的多變量分析（配對病例對照研究）

共變量	盛行率勝算比 (Prevalence odds ratio)		
	粗勝算比	模型 1	模型 2
<b>職業</b>			
農民	1.76 (1.28–2.43)	1.63 (1.15–2.30)	1.56 (1.09–2.23)
非農民	1.00	1.00	1.00
<b>年齡 (歲)</b>	1.00 (0.98–1.02)	0.98 (0.95–1.00)	0.98 (0.96–1.01)
<b>性別</b>			
男性	0.99 (0.75–1.31)	1.12 (0.84–1.49)	0.91 (0.65–1.27)
女性	1.00	1.00	1.00
<b>教育程度</b>			
高 (大學及以上)	0.60 (0.40–0.90)	0.59 (0.37–0.93)	0.62 (0.39–0.99)
中 (中學)	0.67 (0.50–0.90)	0.65 (0.47–0.91)	0.75 (0.53–1.06)
低 (小學及以下)	1.00	1.00	1.00
<b>都市化程度</b>			
中	0.84 (0.62–1.14)	0.91 (0.67–1.24)	0.88 (0.64–1.20)
低	1.00	1.00	1.00
<b>吸菸狀況</b>			
當前吸菸者	0.82 (0.58–1.17)	-	0.86 (0.58–1.28)
不吸菸	1.00	-	1.00
<b>身體質量指數</b>			
偏低 (<18.5)	1.52 (0.70–3.32)	-	1.26 (0.56–2.82)
超重 ( $\geq 24$ )	1.48 (1.12–1.95)	-	1.29 (0.96–1.74)
正常 (18.5–24)	1.00	-	1.00
<b>共病</b>			
高尿酸血症	3.15 (2.21–4.50)	-	3.09 (2.10–4.54)
高脂血症	0.92 (0.70–1.20)	-	0.83 (0.62–1.11)
心臟病	1.47 (0.58–3.68)	-	1.52 (0.58–3.99)
慢性肝病	1.03 (0.57–1.88)	-	0.97 (0.51–1.84)

配對研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。所有 320 例 CKDu 病例按年齡和性別以 1:2 配對非 CKDu 參與者。

CKDu 定義為 60 歲以下的慢性腎臟病個案，排除高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿及目前使用中草藥的病例 (CKDu 定義 1)。

盛行率勝算比通過多元羅吉斯回歸估計，95% 信賴區間以括號形式呈現在風險估計後。

- 模型 1：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度。
- 模型 2：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、生活型態和共病症。
- 對照組：每個共病症的對照組為無該疾病的參與者。

表 八、CKDu 危險因子的多變量分析（勞動者與非勞動者比較）

共變量	盛行率勝算比 (Prevalence odds ratio)		
	粗勝算比	模型 1	模型 2
<b>職業</b>			
農民	2.08 (1.65–2.62)	1.15 (0.89–1.50)	1.15 (0.88–1.50)
非農民	1.00	1.00	1.00
<b>年齡（歲）</b>	1.13 (1.10–1.15)	1.09 (1.07–1.12)	1.10 (1.07–1.12)
<b>性別</b>			
男性	2.96 (2.36–3.71)	2.56 (2.01–3.25)	2.02 (1.54–2.66)
女性	1.00	1.00	1.00
<b>教育程度</b>			
高（大學及以上）	0.29 (0.21–0.41)	0.60 (0.40–0.90)	0.63 (0.42–0.95)
中（中學）	0.42 (0.33–0.54)	0.59 (0.45–0.77)	0.63 (0.48–0.83)
低（小學及以下）	1.00	1.00	1.00
<b>都市化程度</b>			
中	0.74 (0.58–0.95)	0.82 (0.64–1.06)	0.83 (0.64–1.07)
低	1.00	1.00	1.00
<b>吸菸狀況</b>			
當前吸菸者	1.38 (1.03–1.85)	-	0.79 (0.57–1.09)
不吸菸	1.00	-	1.00
<b>身體質量指數</b>			
偏低 (<18.5)	1.38 (0.74–2.57)	-	1.65 (0.88–3.10)
超重 ( $\geq 24$ )	1.68 (1.34–2.12)	-	1.16 (0.91–1.47)
正常 (18.5–24)	1.00	-	1.00
<b>共病</b>			
高尿酸血症	5.79 (4.50–7.46)	-	4.11 (3.11–5.42)
高脂血症	1.22 (0.98–1.52)	-	0.80 (0.63–1.00)
心臟病	1.76 (0.87–3.58)	-	1.26 (0.61–2.60)
慢性肝病	1.29 (0.79–2.11)	-	1.26 (0.77–2.08)

研究對象包括 2005 年至 2014 年參與彰化社區整合篩檢計畫的 15 至 60 歲參與者。根據職業，參與者被分為勞動者 (TSCO 組 6–9) 和非勞動者 (TSCO 組 0–5)。

CKDu 定義為 60 歲以下的慢性腎臟病個案，排除高血壓、糖尿病、血尿、蛋白尿及目前使用中草藥的病例 (CKDu 定義 1)。

盛行率勝算比通過多元羅吉斯回歸估計，95% 信賴區間以括號形式呈現在風險估計後。

- 模型 1：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度。
- 模型 2：調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、生活型態和共病症。
- 對照組：每個共病症的對照組為無該疾病的參與者。

### 第三章 彰化縣農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性研究背景與目的

目前關於環境熱暴露的時間滯後效應及其對慢性腎病的貢獻存在知識差距。大多數研究探討了極端氣溫或熱浪對腎臟病急性事件的短期影響。另一方面，有些病因未明慢性腎臟病（CKDu）的世代研究發現農場工人在為時數月的收穫期後其腎損傷風險增加。<sup>7 16 44</sup> 然而，針對高溫天氣對慢性腎病的時間滯後效應是否能持續數月仍缺乏流行病學證據。因此，本研究的目標是確認環境高溫對慢性腎病的滯後效應期長和效應大小。我們假設，隨著每月平均溫度每升高  $1^{\circ}\text{C}$ ，慢性腎病的風險將增加。<sup>†</sup>

## 研究方法

### 研究設定

本回顧性觀察研究之數據來自 2005 年 9 月 1 日至 2014 年 9 月 30 日的彰化縣整合式篩檢計畫（CHCIS）。為實現研究目標，了解研究區域的溫度模式和趨勢至關重要。彰化位於台灣中部，屬亞熱帶氣候，夏季炎熱，冬季溫和。夏季高溫可能頻繁且持續發生。年均溫度約為  $22^{\circ}\text{C}$ ，7 月平均每日最高溫度介於  $31^{\circ}\text{C}$  至  $33^{\circ}\text{C}$  之間。圖二顯示了 2004 年至 2014 年期間的年均溫度和最熱月（7 月）的每日最高溫度。

### 研究對象

我們的研究對象為參加 CHCIS 且有全職工作的居民。<sup>11</sup> 為降低健康勞動者效應，我們排除了報告為兼職但未具體說明職業者。樣本數由在研究期間符合資格的參與者人數決定。如果同一參與者多次參加篩檢，僅納入其第一次資料。本研究已通過國立臺灣大學研究倫理委員會審查（審查編號：202004HM030）。

### 健康資料變項

本研究的主要結果為慢性腎臟病（CKD）的發生。研究採用了 CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 公式來計算估計腎絲球過濾率 (eGFR)，CKD 在研究中定義為

<sup>†</sup> 本章相關研究內容發表於 International Journal of Environmental Health Research 34.3 (2024): 1511-1524.

eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。延續前面章節所述（慢性腎臟病（CKD）的定義，第 7 頁），雖然臨床診斷 CKD 需有至少兩次間隔三個月以上的腎功能測量，但考量健康篩檢的醫療場景與研究條件，我們僅以單次 eGFR < 60 作為流行病學研究的 CKD 定義。

收集的變項包括：參與者人口學因素（年齡、性別、教育程度、都市化程度）、職業、生活型態（是否吸菸、中藥使用、身體質量指數）、及共病症（高血壓、糖尿病、高血脂、心臟病、慢性肝病、中風、氣喘、貧血、痛風、高尿酸血症、尿路結石）。為減少回憶偏差，共病判斷依據病史與實驗室檢查結果。糖尿病定義為有病史或空腹血糖超過 126 mg/dL；高血脂為病史、或低密度脂蛋白超過 130 mg/dL，或三酸甘油脂超過 150 mg/dL；高尿酸血症為血清尿酸超過 7 mg/dL；貧血為女性血紅素低於 11 g/dL，男性低於 13 g/dL。其餘共病則依據問卷調查收集的病史判斷。

## 氣象資料變項

氣象資料來自「歐洲中期天氣預報中心（European Centre for Medium-Range Weather Forecasts, ECMWF）」的 ERA5-Land 氣候再分析資料庫，涵蓋 2004-2014 年臺灣全區每小時地面兩公尺高度的環境溫度。<sup>45</sup> 這些數據經算術平均換算為日均溫，並用區域加權法彙整至每個鄉鎮與整個彰化縣，以獲得具代表性的歷史溫度。

由於彰化縣面積不大（直徑僅 40 公里），本區溫度的變異多來自時間而非空間分布。

<sup>11</sup> 因此，我們以健康檢查時間為依據，計算全縣當時的平均環境溫度並連結到每位參與者。

## 統計方法

我們比較 CKD 與非 CKD 參與者的人口特徵，包括年齡（每十歲分組）、性別、教育程度、都市化程度、職業（依臺灣職業分類標準）、吸菸、中藥使用、身體質量指數（BMI）、血清肌酸酐、血中尿素氮（BUN）、eGFR、CKD 分期及共病症。

為探討 CKD 風險與先前戶外熱暴露的時序關聯，我們以箱型圖視覺化不同時間滯後下的腎功能與溫度關係，並以多元羅吉斯回歸估計 CKD 的粗勝算比與調整後勝算比。自變項為不同時間滯後結構下的平均環境溫度，包括健康檢查前第 1 至第 12 個月（單一滯後，single lag）及健康檢查前 1-12 個月內的平均（累積滯後，cumulative lag）。勝算比會針對各時間滯後期間進行迭代計算。

我們在分析時對 CKD 的既有危險因子進行調整，包括年齡、性別、教育程度、都市化程度、職業（農民 vs 非農民）、吸菸、中藥使用、BMI、高血壓、糖尿病、高血脂、高尿酸血症、心臟病、慢性肝病，以及自研究起始至檢查當年的線性年度趨勢。所有統計分析皆用 SAS 9.4 與 R 4.2.0 進行，雙尾檢定 P 值 $<0.05$  為統計顯著。



## 其他分析

為探討熱壓力引發腎損傷的可能性，我們以年齡（65 歲以上/未滿）、性別、職業（農民/非農民）、及高血壓及糖尿病有無進行多變量分層分析。利用回歸模型中的交互作用項（如性別\*溫度）檢測分組間交互效果。戶外熱暴露預設採用日均溫，敏感性分析則採用日最高/最低溫進行評估。考量濕度、風速、日照等其他熱壓力因子，我們進一步以 Liljegren 公式計算綜合溫度熱指數（Wet-bulb globe temperature, WBGT），藉由 R 語言套件（<https://github.com/anacyv/HeatStress>）實現，探討氣溫以外的因素是否影響熱壓力的健康效應。<sup>46 47</sup>

## 研究結果

### 描述性分析

在 2005 至 2014 年間，共有 92,602 位受試者參加 CHCIS，有 40,206 人符合本研究納入標準（見圖三）。經過排除 132 位資料不完整者後，本研究最終納入 1,243 名 CKD 個案及 38,831 名非 CKD 個案。

表 九總結了人口學特徵，顯示 CKD 個案相對年齡較大、男性比例較高、教育程度較低、居住於都市化程度較低的地區，且較可能從事初級產業（如農林漁牧）、吸菸率較高、體重過重比例較高，各種共病症（高血壓、糖尿病、高血脂、心臟病、中風、貧血、痛風、高尿酸血症及尿路結石等）盛行率也較高。

圖四展示了參與者腎功能與健康檢查前之戶外熱暴露的關聯。整體而言，腎功能與環境溫度呈負相關。不過，當平均環境溫度設定於檢查前 12 個月內時，因溫度範圍變化較小，此趨勢不明顯。因此，本研究並未針對一年以上的時間滯後區間進行更進一步分析。

### 主要結果

圖五總結了不同時間滯後結構下 CKD 風險與戶外熱暴露的關聯。具體來說，單一滯後

結構顯示，健康檢查前第 1 至第 5 個月的平均環境溫度上升與 CKD 風險呈正相關；而第 8 至第 11 個月則觀察到負相關。累積滯後結構則顯示，檢查前 1 至 9 個月的平均環境溫度上升，與 CKD 風險呈正相關，且隨著區間拉長，風險呈現增加趨勢。更詳細的勝算比與信賴區間數值請參見表十。在所有時間滯後結構中，檢查前 9 個月的平均環境溫度對 CKD 風險的勝算比最高（勝算比為 1.22，95% 信賴區間為 1.09–1.37），其多變量分析如表十一所示。除戶外熱暴露外，CKD 的其他顯著風險因子還包括年齡、男性、共病症（如高血壓、糖尿病、高尿酸血症、高血脂及心臟病）。高教育程度（大學以上）則為 CKD 的保護因子，具邊緣顯著性（勝算比為 0.75，95% 信賴區間為 0.56–0.996）。

敏感性分析顯示，將戶外熱暴露的評估方式從每日均溫換成每日最高溫、每日最低溫、每日平均 WBGT、每日最高或每日最低 WBGT，皆不會改變研究結果的方向（見表十二）。若以鄉鎮層級而非縣級來計算平均溫度，結果亦相似。

## 分組分析

為找出可能對熱壓力更脆弱的族群，我們進一步分析不同亞群體的 CKD 風險與熱暴露之關聯（以 9 個月平均環境溫度為指標）。如圖六所示，女性與農民對熱壓力較為敏感，其 CKD 勝算比明顯高於他組（女性：勝算比為 1.39，95% 信賴區間為 1.13–1.71，交互作用項之 P 值為 0.004；農民：勝算比為 1.28，95% 信賴區間為 1.11–1.49，交互作用項之 P 值為 0.022）。高血壓、糖尿病、年齡分組則未見顯著之亞群組間差異。

## 討論

我們過去的研究發現，彰化地區有 48.9% 的 CKD 個案並沒有高血壓或糖尿病，且農民的 CKD 盛行率為 2.3%，非農民則為 0.9%。<sup>11</sup> 此外，脫水狀態在農民中也相當常見（盛行率 22%）。本研究進一步探討腎功能受損與戶外熱暴露的時序關聯，將氣象資料與健康數據連結。我們發現，腎功能受損與過去 1 至 9 個月的戶外熱暴露有關，每上升 1°C 的平均環境溫度，其 CKD 風險增加 4% 至 22%。這種時序性關聯在女性與農民族群中更為顯著，而在有無高血壓或糖尿病之間則無明顯差異。

## 時間滯後效應

熱壓力已被證實與多種健康效應相關，但其時序關聯並不明確。許多研究聚焦於急性事

件，如腦血管及心血管疾病的死亡或住院，這些事件的時間滯後一般為事件發生前 0–1 至 0–3 天。<sup>48</sup> 臺灣的生態研究（ecological study）發現，熱浪事件後 14 天內心血管死亡率並無顯著增加。<sup>49</sup> 美國紐約州的一項病例交叉研究發現，溫度每上升 1°C，急性腎衰竭的風險在 0 至 7 天內增加。<sup>50</sup> 在尼加拉瓜，針對甘蔗工人的世代研究顯示，在 11 月至 4 月收成期間勞動負荷增加，會導致腎損傷，其時間區間與本研究一致；<sup>16</sup> 這種長期時間滯後效應有可能是反覆的急性腎損傷累積，最終造成不可逆的慢性腎損傷與 CKD。

在分析熱壓力與健康效應的時序關聯時，必須考慮極端天氣事件的影響。先前文獻顯示，臺灣都會區的熱壓力與 CKD 急診就醫量顯著正相關，其累積時間滯後為 0–7 天。<sup>51</sup> 而長期平均溫度的分析可能會掩蓋短期熱浪效應。然而需要注意的是，雖然極端高溫對健康的急性影響顯著，但較為溫和但不理想的天氣對健康造成的總體影響更大。<sup>10</sup> 為探討熱壓力的中期效應，本研究採用單一及累積時間滯後，分析 1 至 12 個月內不同溫度對 CKD 的影響。

季節性與年度趨勢也是時間滯後分析的重要考量。舉例來說，彰化地區的日均溫在 1981 至 2018 年間每十年上升 0.25°C。<sup>11</sup> 因此，我們於勝算比計算中加入線性年度趨勢調整。另一方面，季節變化與環境溫度之間有高度共線性，難以同時納入多元分析。過去研究多採用年度趨勢調整。<sup>52</sup> 我們亦嘗試以檢查時間分為暖季（5–10 月）與冷季（11–4 月）進行分組分析，然結果未見影響。

本研究對於時間滯後效應的探索，是透過對不同單一及累積時間滯後結構反覆建模，此法被認為是評估暴露與結果關聯的適當方式。<sup>53,54</sup> 學者也提出更複雜的分析方法，如分布式時間滯後非線性模型（distributed lag non-linear models）與樹狀分布時間滯後模型（treed distributed lag models），但實際應用後並未優於原始模型。<sup>52,55</sup>

## 收割效應？

在圖五中，我們發現在某些單月時間滯後，特別是前 8 至 11 個月，呈現 CKD 勝算比下降的現象。這可能顯示熱暴露對腎功能損傷有「收割效應」（harvesting effect）。「收割效應」指的是易感族群因暴露後死亡或退出，導致後續一段時間內死亡或發病率反而下降，這在急性事件（如心血管死亡）與氣候因子關聯研究中常見。<sup>56,57</sup> 我們認為，在慢性疾病中也可能出現類似現象。本研究於前 8–11 個月出現 CKD 勝算比下降的現象，即可能為此「收割效應」的表現。



## 脆弱族群

熱壓力作為腎損傷的致病因子，不同族群的影響程度不同。需戶外作業者（如農民）風險較高。一項斯里蘭卡研究發現，農民尿蛋白陽性風險較高；<sup>39</sup> 尼加拉瓜 9 個農村社區研究也指出，農民、戶外工作者及休息時無樹蔭者，在 2 年追蹤後腎功能惡化風險較高；<sup>58</sup> 墨西哥農村地區研究顯示，農民 CKD 的勝算比高達 4.38。<sup>59</sup> 從職業衛生角度來看，農民較易暴露於高溫、長時間勞動與農藥，這些因素均可能增加 CKD 風險，使其成為熱壓力的易感受族群。不同農作物類型與作業方式也可能造成農民熱暴露風險的差異。臺灣農業以水稻、蔬菜與混合穀類為主，工作型態涵蓋機械化與非機械化作業。<sup>42</sup> 舉例而言，水稻插秧、蔬果採收等屬高強度戶外勞動，若缺乏遮蔽或水分補充，可能導致熱壓力累積。自動化農機的使用、工作時段安排與農戶是否設有休息區（如遮蔽棚架）等，均可能調節實際暴露強度。雖本研究無法掌握農民個別作業內容與暴露條件，但未來相關研究可考慮結合田野觀察或訪談，以更準確評估農業類型間的熱暴露差異與腎損傷風險。

性別在 CKD 風險中的角色尚未明確。中美洲研究顯示，CKD 多見於沿海地區年輕男性農業勞工，原因與高溫下重勞力有關。然而在本研究的時間滯後分析中，熱壓力對 CKD 風險關聯性在女性族群更為顯著。生理差異、個人行為與工作特性均可能解釋此現象。<sup>60-62</sup> 女性因懷孕及體脂較高等因素，對熱壓力可能更為敏感；體脂高使得少許熱能即可造成體溫上升，且熱能較不易從組織傳遞到血流並排出，使女性對熱壓力的耐受度降低。<sup>63</sup>

性別在工作模式上的差異也會影響 CKD 風險。中美洲和斯里蘭卡的研究大多未發現女性農民 CKD 風險較高，可能因當地重勞力主要由男性承擔。然而在臺灣，女性農民大量參與勞動工作，農業普查顯示女性占非管理型勞動力的 59.3%，增加其高溫與重勞動的暴露機會。<sup>64</sup> 因此，性別在熱壓力相關 CKD 中的角色牽涉多種因素，且各地區可能不同，仍需進一步研究釐清。

老年人因體溫調節能力下降、共病症多且熱適應行為較少，對熱壓力更為脆弱。<sup>9</sup> 生理研究也顯示，老年人在相同熱暴露下體溫升幅較大，耐受時間較短，這與其排汗反應及心血管功能減退、易脫水有關。<sup>65</sup> 但在本研究中，老年組（65 歲以上）CKD 與熱的關聯僅略高於 65 歲以下組（勝算比為 1.26 對 1.15，交互作用項 P 值為 0.061），這可能因年長者較多承擔管理工作，或者這些仍在工作的老年人屬較健康者（健康勞動者效應）所致。

探討 CKD 傳統病因亦有助於理解熱壓力與之關聯。高血壓與糖尿病被認為可能加劇熱

暴露對腎臟的不良影響，但針對腎臟結果的直接證據有限。<sup>66</sup> 本研究並未發現熱壓力與這些共病間有顯著交互作用，但由於共病主要根據回憶病史判斷，可能有回憶偏差，解讀時需審慎。



## 族群代表性

本研究對象的女性族群比例（62%）與平均年齡（51 歲）均高於彰化縣的人口學統計（男 51%、女 49%、平均 38 歲）；<sup>67</sup> 研究族群的 CKD 盛行率為 3.1%，低於全國調查的 6.9%。<sup>43</sup> 此差異可能因本研究以自願參加者的健康篩檢資料為主，受檢者相對健康或健康意識較高，因此得出的 CKD 風險較整體族群為低。

## 研究限制

本研究有數項限制。首先，資料來源無法評估腎毒性暴露，如農藥、重金屬、矽或消炎藥物接觸。其次，參與者可能有選擇偏差，未參加者可能因健康意識低或工作忙碌、生病等因素無法前來，亦可能導致 CKD 風險低估。第三，CKD 定義僅以單次 eGFR 計算，後續並未追蹤腎功能變化，可能造成 CKD 風險高估。此外，研究資料中缺乏農民的作物類型、工作時段與遮蔽物使用等細部資訊，限制了對不同農業作業型態進行分層分析的可能性；此限制可能導致暴露誤差，亦可能低估特定高風險農業型態的風險。最後，共病與生活型態的評估依賴受檢者回憶，有主觀性與偏誤，可能高估或低估其風險。

## 小結

我們利用為期十年的健康篩檢綜合橫斷面資料，發現腎功能受損與過去 1 至 9 個月的戶外熱暴露存在關聯。我們觀察到，隨著平均環境溫度每上升 1°C，CKD 風險增加 4% 至 22%，風險大小依暴露期間而異。女性和農民是正向效應調節因子，屬於熱壓力的脆弱族群。根據本研究發現，我們建議預防熱壓力相關腎損傷時，應考慮不同的時間區間，並特別聚焦於易感受族群。若要進一步驗證熱暴露-時間滯後-反應關聯（exposure-lag-response association），仍需更大規模的研究。

表 九、彰化縣農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性：研究對象特性

變量		CKD 病例 (n = 1,243)	非 CKD 對照 (n = 38,831)
年齡（歲）		64.71 (9.09)	50.73 (10.23)
	15–20	3 (<0.1%)	0 (0%)
	20–30	190 (0.5%)	0 (0%)
	30–40	5,263 (14%)	8 (0.6%)
	40–50	13,230 (34%)	56 (4.5%)
	50–60	12,847 (33%)	300 (24%)
	60 歲以上	7,298 (19%)	879 (71%)
性別			
	女性	360 (29%)	24,428 (63%)
	男性	883 (71%)	14,403 (37%)
教育程度			
	大學及研究生	66 (5.3%)	7,634 (20%)
	中學	279 (22%)	17,546 (45%)
	小學及以下	896 (72%)	13,595 (35%)
都市化程度			
	中	232 (19%)	11,508 (30%)
	低	1,011 (81%)	27,323 (70%)
職業 (TSCO 分類)			
	1：管理人員	5 (0.4%)	170 (0.4%)
	2：專業人員	38 (3.1%)	5,032 (13%)
	3：技術員及助理專業人員	53 (4.3%)	4,460 (11%)
	4：事務支援人員	9 (0.7%)	669 (1.7%)
	5：服務及銷售工作者	98 (7.9%)	6,230 (16%)
	6：農、林、漁、牧業生產人員	760 (61%)	9,154 (24%)
	7：技藝有關工作人員	106 (8.5%)	4,326 (11%)
	8：機械設備操作及組裝人員	86 (6.9%)	5,579 (14%)
	9：基層技術工及勞力工	53 (4.3%)	2,478 (6.4%)
	0：軍人	0 (0%)	8 (<0.1%)
	無法分類	35 (2.8%)	725 (1.9%)
吸菸狀態			
	不吸菸	966 (78%)	33,268 (86%)
	當前吸菸者	277 (22%)	5,563 (14%)
中藥使用			

	無	1,218 (98%)	38,431 (99%)
	當前使用者	25 (2.0%)	400 (1.0%)
<b>身體質量指數</b>			
	正常 (18.5–24)	431 (35%)	18,099 (47%)
	偏低 (<18.5)	25 (2.0%)	1,216 (3.1%)
	超重 ( $\geq 24$ )	787 (63%)	19,513 (50%)
<b>腎功能</b>			
	血清肌酸酐 ( mg/dL )	1.54 (0.87)	0.78 (0.18)
	血尿素氮 ( mg/dL )	20.05 (7.78)	12.43 (3.79)
	eGFR ( mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	49.02 (11.18)	96.70 (14.53)
<b>CKD 分期</b>			
	第 3 期	1,149 (92%)	-
	第 4 期	65 (5.2%)	-
	第 5 期	29 (2.3%)	-
<b>疾病狀態</b>			
	高血壓	479 (39%)	4,463 (11%)
	糖尿病	269 (22%)	2,892 (7.4%)
	高血脂	706 (57%)	18,046 (46%)
	心臟病	120 (9.7%)	1,083 (2.8%)
	慢性肝病	48 (3.9%)	1,454 (3.7%)
	中風	11 (0.9%)	127 (0.3%)
	氣喘	13 (1.0%)	414 (1.1%)
	貧血	211 (17%)	2,284 (5.9%)
	痛風	160 (13%)	936 (2.4%)
	高尿酸血症	439 (35%)	2,882 (7.4%)
	尿路結石	42 (3.4%)	828 (2.1%)
<b>檢前平均氣溫 ( °C )</b>			
	3 個月內	24.51 (2.66)	23.72 (2.96)
	6 個月內	22.22 (2.41)	21.52 (2.21)
	9 個月內	21.78 (0.70)	21.62 (0.57)
	12 個月內	22.70 (0.24)	22.69 (0.23)

研究對象為 2005 至 2014 年間 CHCIS 受檢者。連續變項以平均值 ( 標準差 ) 表示，類別變項以人數 ( 百分比 ) 表示。

表十、CKD 與平均環境溫度之關聯：不同時間滯後之多變項分析



單一滯後 (Single lag)：檢查前第 N 個月內的平均環境溫度 (每升高 1°C)	調整後勝算比 (95%信賴區間)
lag 1	1.04 (1.01–1.08)
lag 2	1.05 (1.02–1.07)
lag 3	1.02 (1.00–1.04)
lag 4	1.04 (1.02–1.06)
lag 5	1.05 (1.03–1.08)
lag 6	1.00 (0.97–1.03)
lag 7	0.98 (0.96–1.00)
lag 8	0.98 (0.96–0.99)
lag 9	0.96 (0.94–0.98)
lag 10	0.94 (0.92–0.97)
lag 11	0.92 (0.89–0.96)
lag 12	1.02 (0.98–1.06)
累積滯後 (Cumulative lag)：檢查前 N 個月內的平均環境溫度 (每升高 1°C)	調整後勝算比 (95%信賴區間)
lag 0–1	1.04 (1.01–1.08)
lag 0–2	1.05 (1.02–1.08)
lag 0–3	1.04 (1.01–1.07)
lag 0–4	1.04 (1.02–1.07)
lag 0–5	1.05 (1.03–1.08)
lag 0–6	1.07 (1.03–1.10)
lag 0–7	1.09 (1.05–1.14)
lag 0–8	1.15 (1.08–1.23)
lag 0–9	1.22 (1.09–1.37)
lag 0–10	1.12 (0.91–1.36)
lag 0–11	0.88 (0.69–1.13)
lag 0–12	0.93 (0.72–1.21)

本表呈現在不同時間滯後效應下，每升高 1°C 的平均環境溫度對 CKD 風險的影響。回歸模型已調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、職業、吸菸、BMI 與共病症。例如：「檢查前 9 個月平均氣溫」每上升 1°C，CKD 的調整後勝算比為 1.22 (1.09–1.37)，即風險增加 22%。

表 十一、檢查前 9 個月平均氣溫與 CKD 之關聯：多變項分析

危險因子		粗勝算比 (95% CI)	調整後勝算比 (95% CI)
年齡（歲）		1.14 (1.13–1.15)	1.12 (1.11–1.13)
性別	男性	4.16 (3.67–4.71)	2.03 (1.74–2.35)
	女性（參考組）	1.00	1.00
教育	大學及研究生	0.13 (0.10–0.17)	0.75 (0.56–0.996)
	中學	0.24 (0.21–0.28)	0.90 (0.76–1.07)
都市化程度	小學及以下（參考組）	1.00	1.00
	中	0.54 (0.47–0.63)	0.93 (0.79–1.09)
低（參考組）	低（參考組）	1.00	1.00
	農民	5.13 (4.56–5.76)	1.01 (0.86–1.18)
職業	非農民（參考組）	1.00	1.00
	吸菸	1.71 (1.50–1.97)	1.03 (0.88–1.21)
現吸菸者	非吸菸者（參考組）	1.00	1.00
	中草藥	1.97 (1.31–2.97)	1.35 (0.87–2.11)
中草藥現用者	未使用（參考組）	1.00	1.00
	BMI	0.86 (0.57–1.30)	0.93 (0.60–1.45)
偏低(<18.5)	超重(≥24)	1.69 (1.50–1.91)	1.11 (0.97–1.27)
	正常（參考組）	1.00	1.00
共病症	高血壓	4.83 (4.29–5.43)	2.23 (1.95–2.56)
	糖尿病	3.43 (2.98–3.95)	1.78 (1.52–2.08)
	高尿酸血症	6.81 (6.03–7.70)	3.78 (3.28–4.35)
	高血脂	1.51 (1.35–1.70)	1.20 (1.05–1.36)
	心臟病	3.72 (3.06–4.54)	1.47 (1.18–1.83)
	慢性肝病	1.03 (0.77–1.38)	1.32 (0.96–1.82)
環境溫度	檢查前 9 個月平均氣溫（每升高 1°C）	1.56 (1.43–1.71)	1.22 (1.09–1.37)

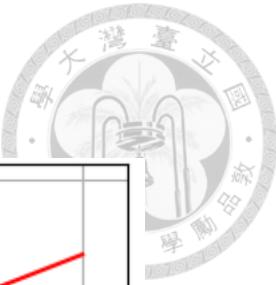
多變項分析以回歸模型調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、職業、吸菸、BMI 與共病症。每項共病症的參考組為未罹患該疾病的參與者。每個風險估計值後括號中的數字為 95% 信賴區間。

表 十二、不同溫度指標及時間滯後下 CKD 與平均氣溫之關聯（敏感性分析）

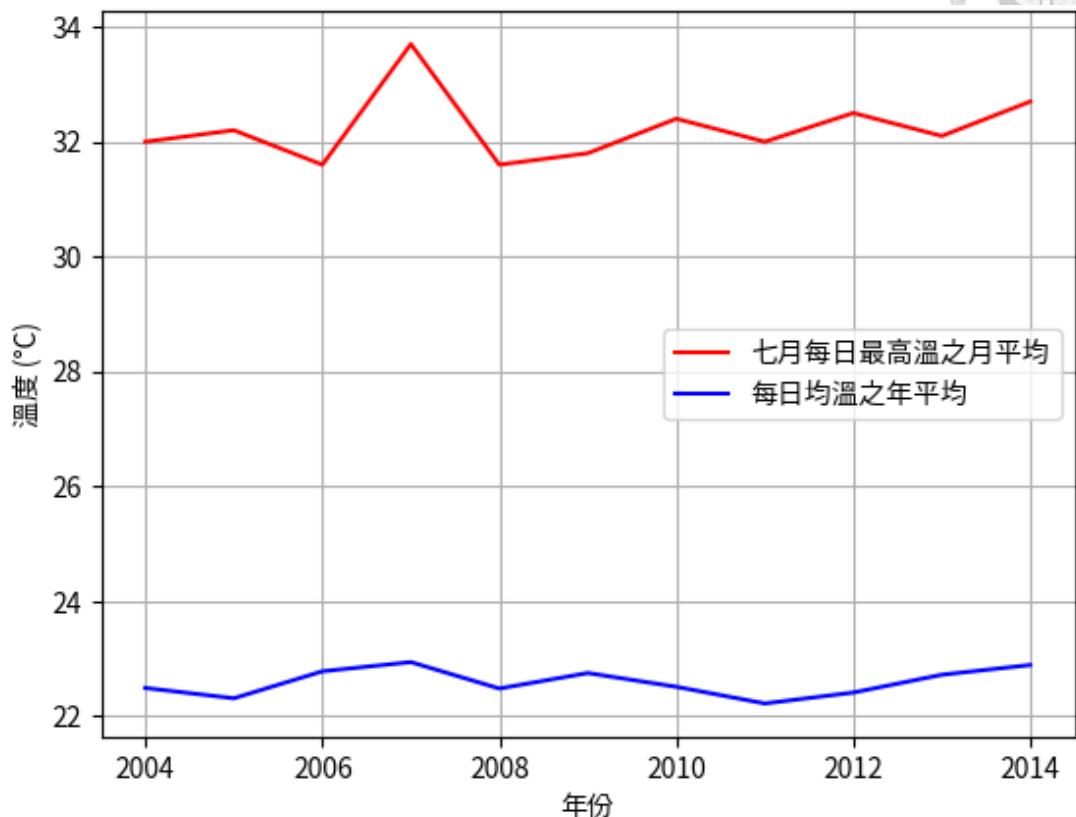
時間滯後結構	調整後勝算比					
	日均溫	日高溫	日低溫	每日平均 WBGT	每日最高 WBGT	每日最低 WBGT
<b>單一滯後 (Single lag) :</b>						
檢查前第 N 個月內的平均環境溫度 (每升高 1°C)						
lag 1	1.04 (1.01–1.08)	1.04 (1.00–1.07)	1.05 (1.02–1.08)	1.05 (1.01–1.08)	1.04 (1.00–1.08)	1.04 (1.01–1.08)
lag 2	1.05 (1.02–1.07)	1.05 (1.02–1.08)	1.04 (1.02–1.06)	1.05 (1.02–1.07)	1.06 (1.03–1.09)	1.04 (1.02–1.06)
lag 3	1.02 (1.00–1.04)	1.02 (1.00–1.04)	1.03 (1.01–1.05)	1.03 (1.01–1.05)	1.02 (1.00–1.04)	1.03 (1.01–1.05)
lag 4	1.04 (1.02–1.06)	1.04 (1.02–1.06)	1.05 (1.02–1.07)	1.04 (1.02–1.06)	1.04 (1.02–1.07)	1.04 (1.02–1.06)
lag 5	1.05 (1.03–1.08)	1.06 (1.03–1.09)	1.04 (1.02–1.07)	1.05 (1.03–1.08)	1.06 (1.04–1.09)	1.05 (1.02–1.07)
lag 6	1.00 (0.97–1.03)	1.00 (0.98–1.03)	0.99 (0.97–1.02)	1.00 (0.98–1.03)	1.00 (0.98–1.03)	1.00 (0.98–1.02)
lag 7	0.98 (0.96–1.00)	0.99 (0.96–1.01)	0.98 (0.96–1.00)	0.98 (0.96–1.00)	0.99 (0.96–1.01)	0.98 (0.96–1.00)
lag 8	0.98 (0.96–0.99)	0.98 (0.96–0.99)	0.97 (0.96–0.99)	0.98 (0.96–0.99)	0.98 (0.96–0.99)	0.98 (0.96–0.99)
lag 9	0.96 (0.94–0.98)	0.96 (0.94–0.98)	0.96 (0.94–0.98)	0.96 (0.94–0.98)	0.96 (0.94–0.98)	0.96 (0.94–0.98)
lag 10	0.94 (0.92–0.97)	0.94 (0.92–0.97)	0.94 (0.92–0.96)	0.94 (0.92–0.97)	0.94 (0.92–0.97)	0.94 (0.92–0.96)
lag 11	0.92 (0.89–0.96)	0.91 (0.87–0.96)	0.93 (0.90–0.96)	0.92 (0.89–0.96)	0.91 (0.87–0.95)	0.93 (0.89–0.96)
lag 12	1.02 (0.98–1.06)	1.02 (0.97–1.07)	1.02 (0.98–1.06)	1.02 (0.98–1.06)	1.01 (0.97–1.06)	1.01 (0.98–1.05)
<b>累積滯後 (Cumulative lag) :</b>						
檢查前 N 個月內的平均環境溫度 (每升高 1°C)						
lag 0-1	1.04 (1.01–1.08)	1.04 (1.00–1.07)	1.05 (1.02–1.08)	1.05 (1.01–1.08)	1.04 (1.00–1.08)	1.04 (1.01–1.08)

lag 0-2	1.05 (1.02–1.08)	1.05 (1.02–1.08)	1.04 (1.02–1.07)	1.05 (1.02–1.08)	1.06 (1.02–1.09)	1.04 (1.02–1.07)
lag 0-3	1.04 (1.01–1.07)	1.04 (1.01–1.07)	1.04 (1.02–1.07)	1.04 (1.02–1.07)	1.04 (1.01–1.07)	1.04 (1.01–1.06)
lag 0-4	1.04 (1.02–1.07)	1.04 (1.01–1.07)	1.05 (1.02–1.07)	1.05 (1.02–1.07)	1.05 (1.02–1.08)	1.04 (1.02–1.07)
lag 0-5	1.05 (1.03–1.08)	1.05 (1.02–1.09)	1.05 (1.03–1.08)	1.06 (1.03–1.08)	1.06 (1.03–1.09)	1.05 (1.03–1.08)
lag 0-6	1.07 (1.03–1.10)	1.07 (1.03–1.10)	1.06 (1.03–1.10)	1.07 (1.03–1.10)	1.07 (1.03–1.11)	1.06 (1.03–1.09)
lag 0-7	1.09 (1.05–1.14)	1.09 (1.04–1.15)	1.09 (1.04–1.14)	1.10 (1.05–1.14)	1.10 (1.05–1.15)	1.09 (1.04–1.13)
lag 0-8	1.15 (1.08–1.23)	1.15 (1.07–1.24)	1.15 (1.07–1.23)	1.16 (1.08–1.24)	1.16 (1.08–1.24)	1.14 (1.07–1.21)
lag 0-9	1.22 (1.09–1.37)	1.20 (1.06–1.36)	1.18 (1.05–1.33)	1.23 (1.10–1.38)	1.22 (1.09–1.37)	1.19 (1.07–1.32)
lag 0-10	1.12 (0.91–1.36)	1.06 (0.86–1.30)	1.01 (0.83–1.21)	1.18 (0.97–1.43)	1.15 (0.95–1.39)	1.08 (0.91–1.28)
lag 0-11	0.88 (0.69–1.13)	0.84 (0.66–1.08)	0.79 (0.63–0.98)	0.96 (0.75–1.22)	0.93 (0.74–1.18)	0.85 (0.69–1.06)
lag 0-12	0.93 (0.72–1.21)	0.88 (0.68–1.14)	0.83 (0.65–1.05)	1.01 (0.78–1.30)	0.96 (0.75–1.24)	0.88 (0.70–1.11)

表格呈現不同溫度指標與時間滯後下，平均氣溫每升高 1°C 對應的 CKD 勝算比及 95% 信賴區間。回歸模型已調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、職業、吸菸、BMI 與共病症。時間滯後結構包括單月滯後和累積月滯後，例如 lag 3 為前第三個月平均溫度，lag 0-9 為前九個月平均溫度。



圖二、2004 年至 2014 年彰化縣氣溫變化趨勢



紅線：最熱月（七月）的平均每日最高溫度

藍線：每日平均溫的年平均

本圖顯示 2004 年至 2014 年間彰化的溫度，並聚焦於年均溫度與最熱月（七月）平均每日最高溫度的差異。2004 年至 2014 年間的年平均溫度約為  $22^{\circ}\text{C}$ ，而七月的平均每日最高溫度介於  $31^{\circ}\text{C}$  至  $33^{\circ}\text{C}$  之間。



圖三、彰化縣農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性研究收案流程圖

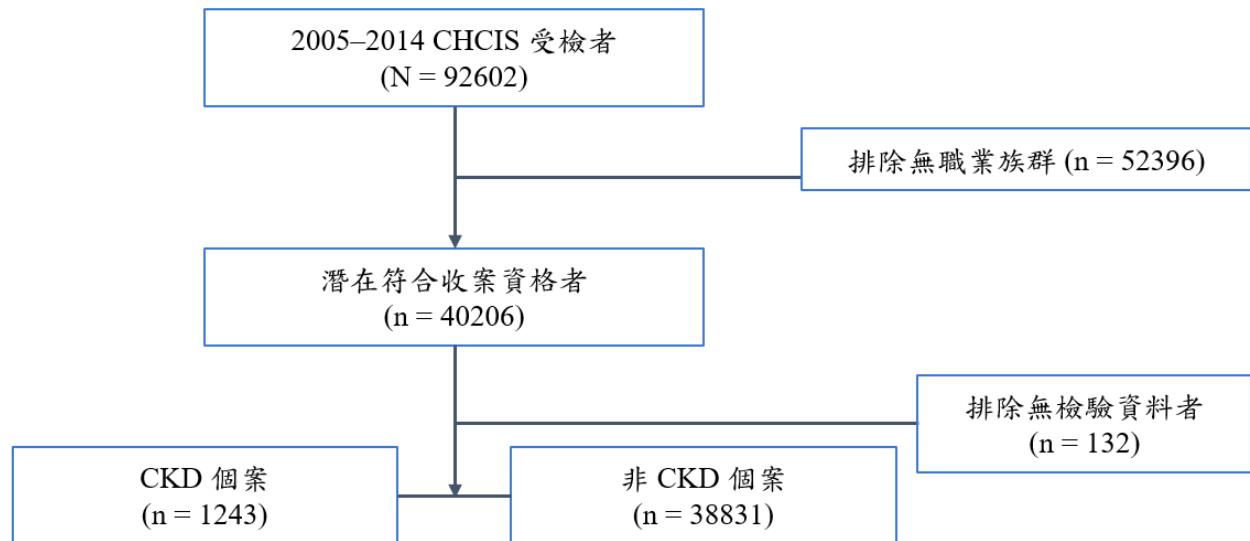
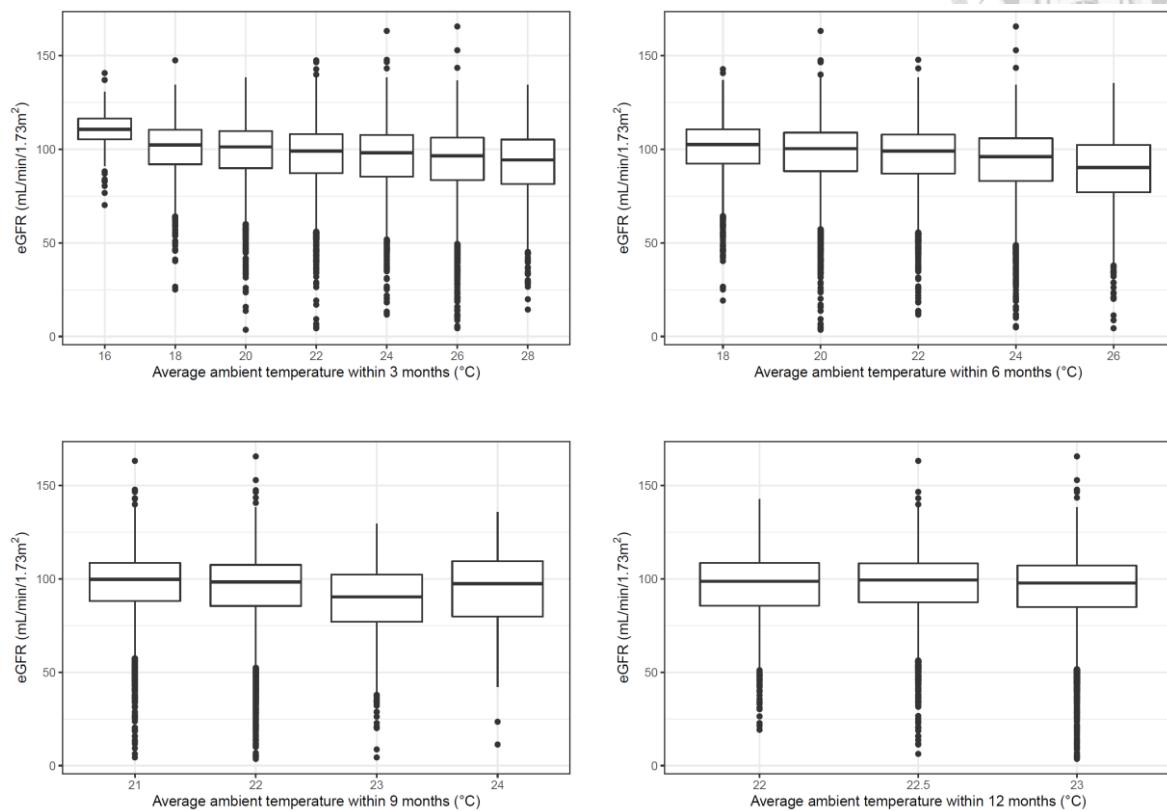




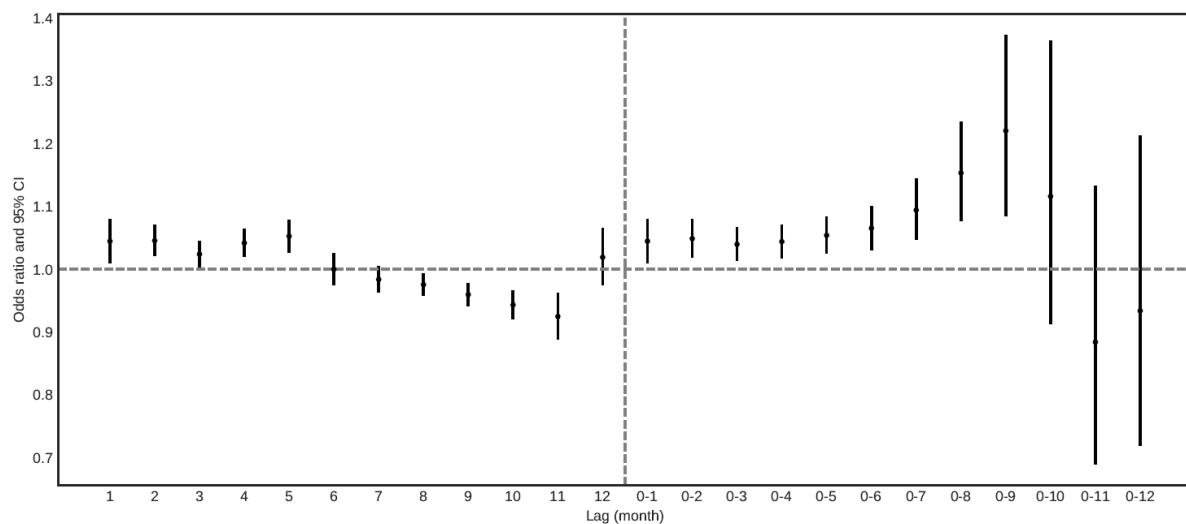
圖 四、以箱型圖顯示腎功能與環境氣溫之關聯



箱型圖顯示受試者在健康檢查前三個月（左上）、六個月（右上）、九個月（左下）及十二個月（右下）內的平均環境溫度與腎功能關聯性。中線為中位數，箱體兩端分別為25%、75%分位數，上下垂直線表示1.5倍四分位距的範圍，離群點為極端值。圖中趨勢顯示腎功能與氣溫呈負相關，但累積滯後12個月內氣溫分布範圍較小，趨勢不明顯。



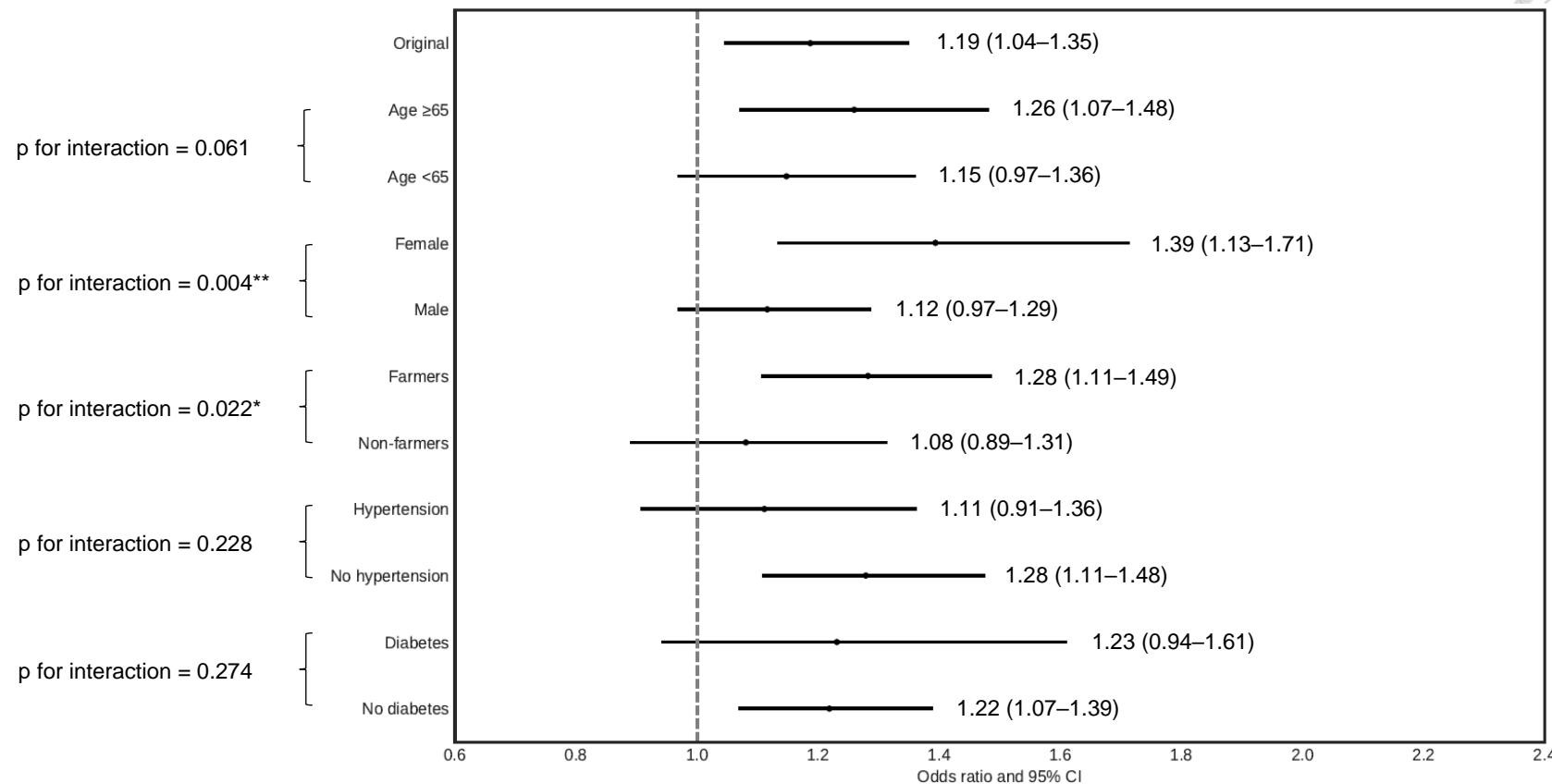
圖 五、不同時間滯後下 CKD 與平均環境溫度之關聯性



誤差圖呈現不同時間滯後下，平均氣溫每升高  $1^{\circ}\text{C}$  對應的 CKD 勝算比及 95% 信賴區間。回歸模型已調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、職業、吸菸、BMI 與共病症。黑點為勝算比，垂直線為信賴區間。虛線將單一滯後（左）與累積滯後（右）分開；例如 lag 3 為前第三個月平均溫度，lag 0-9 為前九個月平均溫度。水平虛線代表勝算比為 1，點與信賴區間皆高於此線者代表 CKD 風險顯著提升。



圖 六、CKD 風險與環境氣溫之關聯：亞群體分析



本圖顯示在不同亞群體（如性別、年齡、職業、是否有高血壓或糖尿病等）中，健康檢查前 9 個月平均環境溫度每上升  $1^{\circ}\text{C}$  時，CKD 勝算比及其 95% 信賴區間。回歸模型已調整年齡、性別、教育程度、都市化程度、職業、吸菸、BMI 與共病症。圖中點代表勝算比，橫線為信賴區間。垂直虛線代表勝算比為 1（無顯著風險增加的分界）。若某組勝算比及其信賴區間皆位於虛線右側，代表該組分群在氣溫上升時 CKD 風險有顯著增加，反之亦然。

顯著性代碼 (Significance codes) : 0 ‘\*\*\*’ 0.001 ‘\*\*’ 0.01 ‘\*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1



## 第四章 全國農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性 研究背景與目的

我們之前針對彰化縣整合式篩檢計畫的回顧性研究數據顯示，農民相對於非農民的病因未明慢性腎臟病（CKDu）風險增加了約 44%。然而，該研究侷限於彰化地區，對於全國流行病學資料的外推性有限。因此，本研究將使用全國性的成人健康檢查資料庫，並與氣候數據連結，探討台灣農民慢性腎臟病與 CKDu 的盛行率與危險因子。<sup>‡</sup>

### 研究方法

#### 研究對象

我們以 2012 至 2018 年間參加全國成人健康檢查（National Adult Health Examination, NAHE）的 40 歲以上族群為對象，進行巢式病例對照研究。NAHE 由臺灣國民健康署補助，主要針對 40 歲以上民眾提供免費預防保健服務，涵蓋率達 99.6%。檢查項目包括：

- 基本資料：問卷調查（病史、家族史、用藥史、健康行為、憂鬱篩檢等）。
- 身體檢查：一般體格檢查、身高、體重、血壓、身體質量指數（BMI）、腰圍。
- 實驗室檢查：尿液檢查：尿蛋白（定性或定量）。血液生化檢查：肝功能指數、血糖、血脂、肌酸酐與估計腎絲球過濾率（eGFR）。
- B 型肝炎表面抗原及 C 型肝炎抗體（終身一次）。

檢查頻率：40 - 64 歲一般民眾每 3 年 1 次；55 歲以上原住民、35 歲以上小兒麻痺者及 65 歲以上者每年 1 次。約有 30% 資格符合對象會參加此健康檢查。我們取得來自衛生福利資料科學中心的 NAHE 資料，並整合參與者的人口學資訊與醫療紀錄。

所有於 2012 - 2018 年間年滿 40 歲的 NAHE 受檢者皆有納入資格。若同一受檢者多次參加，僅納入第一次資料。排除標準如下：

- 健保身份為眷屬依附者：無法判定其是否農民。
- 2013 年前死者：追蹤期間過短。
- 未參加實驗室檢查者。

<sup>‡</sup> 本章相關研究內容發表於 Kidney International Reports 8.12 (2023): 2677-2689.

本研究的主要暴露因子為農民職業（相對於非農民的勝算比）。臺灣農民因為有參與「農民健康保險」資格，可藉其承保資料檔辨識職業身份。

主要研究結果為 CKD 發生。根據國際慢性腎臟病協作組織（KDIGO）建議，CKD 診斷需兩次間隔三個月以上 eGFR 數據，但健康檢查期間僅接受一次抽血，因此定義 CKD 為健康檢查時發現腎功能受損（eGFR 低於  $60 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ ，以 CKD-EPI 公式計算），且一年內門診就醫 2 次以上或單次住院時由醫師診斷 CKD。

CKDu 採用以下兩種定義：

- CKDu\_1：CKD 且無高血壓、無糖尿病。
- CKDu\_2：CKD 且無高血壓、無糖尿病、無腎絲球疾病、無先天泌尿道疾病，且檢查時無蛋白尿（尿試紙  $1+$ ， $30\text{mg/dl}$  以上）。需注意，因非空腹晨尿，運動型蛋白尿盛行率可能較高。

這些定義主要參考 CKDu 研究領域中廣為引用的 Disadvantaged Populations eGFR Epidemiology Study (DEGREE) 協定、國際腎臟學會針對 CKDu 的流行病學篩檢建議、以及中美洲與斯里蘭卡研究的 CKDu 定義；<sup>23 24 25</sup> 但對於國際學者常用的年齡標準（排除 60 歲以上病患）則並未採用，主因為臺灣農民平均年齡較高（本研究族群農民平均年齡為 67.3 歲）。

其他變項：年齡、性別、居住區域、生活習慣（飲酒、檳榔、吸菸）、BMI、共病症（高血壓、糖尿病、高血脂、心臟病、慢性肝病、痛風/高尿酸血症、尿路結石），均根據醫療紀錄與問卷收集。相關診斷碼參見表 十三。

本研究已通過國立臺灣大學醫學院附設醫院研究倫理委員會審查（審查編號：202103142RINC）。

## 氣象資料

氣象資料來自「歐洲中期天氣預報中心（European Centre for Medium-Range Weather Forecasts, ECMWF）」的 ERA5-Land 氣候再分析資料庫，我們從中擷取 2011 – 2018 年臺灣的氣溫每小時資料，計算每日平均溫，再以區域加權法推算各縣市每個時間點的平均環境溫度，並依健康檢查時間地點配對給受檢者。



## 統計分析

在巢式病例對照設計下，根據年齡（每 3 年一組）和性別將 CKD 病例以 1:2 的比例配對非 CKD 對照族群。若分析的主要臨床結果為 CKDu 時，則排除不符 CKDu 定義的 CKD 病例及其配對的對照組。

描述性分析總結研究族群特徵（年齡、性別、區域、生活習慣、BMI、腎功能、共病症）；多變項分析則採用條件式羅吉斯回歸，估計農民與非農民的 CKD 和 CKDu 勝算比，並根據年齡、性別、生活區域、生活習慣、BMI 及共病症在回歸模型中進行調整。描述性分析中總結了缺失數據，但在回歸模型中被排除。所有統計分析以 SAS 9.4 進行，雙尾 P 值小於 0.05 為顯著。

## 補充分析

為探索 CKD 風險與環境熱暴露的時序關聯，以條件式羅吉斯回歸分析健康檢查前不同時間滯後（前第 1 至第 12 個月、累積 1 - 12 個月之月均溫）每上升  $1^{\circ}\text{C}$  對 CKD 和 CKDu 風險的影響。亞群體分析則根據年齡、性別、職業是否為農民、是否有高血壓或糖尿病等，以檢視脆弱族群，並以交互作用項（interaction term）的顯著與否檢定勝算比的差異。戶外熱暴露預設採用日均溫，敏感性分析則採用日最高/最低溫進行評估。考量濕度、風速、日照等其他熱壓力因子，我們也延續第三章所描述的作法，進一步以 Liljegren 公式計算綜合溫度熱指數（WBGT），探討氣溫以外的因素是否影響熱壓力的健康效應。<sup>46 47</sup>

## 研究結果

### 主要結果

在 2012 至 2018 年之間，共有 6,305,368 名受試者參加全國成人健檢，研究納入了 844,412 名農民與 3,750,273 名其他職業者。詳細步驟如研究流程圖所示（圖 七）。

與其他受試者相比，農民平均年齡明顯較高（67.3 對 54.0 歲），更常居住於中部和南部地區（78.4% 對 53.2%），且罹患高血壓（45.6% 對 26.0%）、糖尿病（20.3% 對 12.8%）、心臟疾病（10.2% 對 5.0%）的比率較高。表 十四總結了研究對象的特徵。在腎功能受損者之中（eGFR < 60），農民與非農民分別佔 24.9% 與 7.4%，但實際診斷為 CKD 的比例僅 3.2%（農民）與 1.1%（非農民），而符合 CKDu 標準者則更少（CKDu\_1：農民 1.5%，非農民 0.4%；CKDu\_2：農民 1.0%，非農民 0.2%）。

進行多變項分析前，本研究依年齡與性別將所有 69,605 名 CKD 病例以 1:2 配對非 CKD 的對照組。與對照組相比，CKD 病例更常居住於中南部地區，且有更多的共病症，包括高血壓、糖尿病、高血脂、心臟病、痛風/高尿酸血症、尿路結石等（見表 十五）。

在多變項分析中（表 十六），農民身份與 CKDu 的關聯並不完全一致（CKDu\_1：勝算比為 1.09，95% 信賴區間為 1.001–1.18；CKDu\_2：勝算比為 1.09，95% 信賴區間為 0.98–1.22），但與整體 CKD 無顯著關聯。居住於中部、南部、東部或離島地區、BMI 過低 (<18.5)，以及多種共病症皆與 CKD 和 CKDu 風險升高有關。

## 補充分析

我們在配對樣本中分析 CKD 和 CKDu 與戶外熱暴露之關聯（表 十七），以不同時間滯後結構評估環境溫度對 CKD 勝算比的影響，包括單月時間滯後與累積時間滯後之效應。研究發現檢查前 12 個月累積暴露於較高氣溫與 CKD 風險上升顯著相關（勝算比為 1.023，95% 信賴區間為 1.017–1.029），其他如 0–1、0–2、0–9、0–10、0–11 月的累積暴露亦顯著相關。這些結果顯示長期熱暴露可能促進 CKD 發展。另一方面，CKDu 與環境溫度的累積暴露則無顯著關聯。

由於 CKD 與氣溫具顯著關聯，我們進一步以亞群組分析（圖 八）探討易感受族群，結果發現年齡（交互作用項之 P 值為 0.0002）與糖尿病狀態（交互作用項之 P 值 < 0.0001）與 CKD 風險呈顯著交互作用，顯示中年族群（勝算比為 1.183，95% 信賴區間為 1.135–1.234）與糖尿病患者（勝算比為 2.287，95% 信賴區間為 2.233–2.343）因戶外熱暴露而導致 CKD 風險特別高。

敏感性分析中，將平均氣溫替換為每日最高溫、最低溫或 WBGT 並未影響分析結果。

## 討論

### 主要發現

本研究探討了農民職業與慢性腎臟病之間的關聯。我們發現，農民罹患 CKDu 的風險比非農民高 9%，這項發現可應用於全台約 280 萬農業人口。然而，農民職業與 CKDu 的關聯並不完全一致：在較寬鬆的 CKDu 定義（CKDu\_1：僅排除高血壓和糖尿病）呈現顯著關聯（勝算比為 1.09，95% 信賴區間為 1.001–1.18），但在較嚴格的 CKDu 定義（CKDu\_2：進一步排除蛋白尿、腎絲球疾病和先天泌尿疾病）則無顯著關聯（勝算比為 1.09，95% 信賴區

間為 0.98–1.22）。這種不一致可能是因為嚴格定義下個案數較少，未改變勝算比但增加信賴區間造成統計上不顯著。此外，我們農民職業與整體 CKD 之間無顯著關聯，顯示與農民職業相關的腎臟疾病風險主要集中在正常血壓且無糖尿病的慢性腎臟病（normotensive and nondiabetic CKD）。



本研究還發現，許多腎功能下降（eGFR < 60）的受試者並未被診斷為 CKD。農民與非農民之中的腎功能受損者（24.9% 的農民與 7.4% 的非農民），只有約七分之一被診斷為 CKD（3.2% 的農民與 1.1% 的非農民）。這顯示臺灣整體族群普遍存在 CKD 診斷率嚴重不足的情形。

另外，慢性腎臟病與室外熱暴露之間也存在顯著關聯。隨著戶外熱暴露增加，CKD 風險上升（每升高 1°C，CKD 風險增加 2.3%），顯示熱暴露可能促進腎臟疾病發展。值得注意的是，中年族群與糖尿病患者對熱暴露相關的慢性腎臟病特別敏感，這在防治策略上值得額外重視。

## 台灣地區性 CKD 與 CKDu 盛行率概況

過去關於台灣 CKDu 的研究較為零散，少有全國性分區報告；除了本研究所關注的農民族群高溫暴露與慢性腎臟病的時間性關聯外，值得進一步觀察台灣不同地區之 CKD 與 CKDu 盛行率概況，彌補相關文獻之不足（表 十八）。結果顯示，中南部地區的 CKD 與 CKDu 盛行率普遍高於北部，農民族群尤為明顯。多變項分析也有相似發現（表 十六）。此現象可能與地區性環境暴露、職業型態與就醫可近性等多項因素相關，雖本研究主軸並未探討地區差異之成因，但該發現可作為未來針對地理區域健康差異進行進一步探究的參考依據。

## CKDu 與末期腎病的國際比較及非傳統危險因子探討

我們發現，農民職業可能是 CKDu 的危險因子，但與整體 CKD 無顯著關聯，這與全球農業社區流行病學趨勢一致。農業工作者，尤其是年輕男性農民，CKD 風險較高且多不與糖尿病和高血壓相關。<sup>68 69</sup> Chapman 等學者發表的系統性回顧顯示，全球 CKDu 最主要的危險因子就是從事農業工作，但農藥、熱壓力、重金屬等其他因素在整體統計上未顯著。<sup>70</sup> 由此推論，不同地區 CKDu 的形成具有多重因素，主導危險因子可能因地而異。

本研究其他與 CKD 和 CKDu 有關的危險因子還包括高齡、居住於都市化程度較低區

域，以及多種共病症。這些都是 CKD 已知的風險因子。<sup>71 72</sup> 至於 BMI 與運動習慣等生活型態變項，由於因果順序難以判斷，尚不能確定其與腎臟疾病的因果關係。患者獲知慢性腎病診斷後可能會調整生活習慣（如減少飲酒、吸菸、減少食物攝取），因此研究中觀察到的關聯有可能受到此影響，或者可能因嚴重疾病的競爭風險或殘餘干擾因素導致。

為進一步探討 CKDu 與末期腎病（End-Stage Renal Disease, ESRD）的國際趨勢與非傳統危險因子，本研究參考全球數據進行比較。根據 2024 年美國 USRDS 腎病年報（United States Renal Data System Annual Data Report），台灣的 ESRD 與透析盛行率位居全球首位。2022 年，台灣每百萬人口 ESRD 盛行率高達 3,806 人，透析盛行率亦高達 3,552 人／百萬人口，遠高於美國（ESRD 盛行率：2,437 人／百萬；透析：1,654 人／百萬），以及日本（ESRD 盛行率：2,753 人／百萬；透析：2,683 人／百萬）、韓國（ESRD 盛行率：2,608 人／百萬；透析：2,178 人／百萬）、新加坡（ESRD 盛行率：2,575 人／百萬；透析：2,180 人／百萬）等亞洲國家。<sup>73</sup> 值得注意的是，這些統計多來自接受治療的病例，盛行率的高低與各國透析政策、醫療資源分布與疾病識別率密切相關，反映的不僅是腎病負擔，也與醫療可近性與健保制度有關。

在非傳統病因方面，本研究所關注的 CKDu 主要在中美洲與南亞的沿海地區流行，顯示氣候與緯度可能為其重要影響因子。我們近期於 2025 年發表的系統性回顧與統合分析指出，農業工作者相較於非農業族群罹患 CKD 的風險為其 2.12 倍（勝算比為 2.12，95% 信賴區間為 1.75–2.58）；其中，高溫每升高 1 °C，CKD 風險上升 8%（勝算比為 1.08，95% 信賴區間為 1.01–1.16），而緯度與 CKD 風險則呈現負相關（勝算比為 0.96，95% 信賴區間為 0.94–0.98），緯度每降低 1 度，CKD 風險約上升 4%，顯示地理與氣候變項對 CKDu 風險具有趨勢性影響。<sup>74</sup> 其他非傳統危險因子包括飲用地下水、瘧疾感染、低飲水量、農藥暴露、飲酒與體重過輕等因素，顯示 CKDu 的成因複雜，涉及多重環境與行為暴露。

值得注意的是，儘管台灣與熱帶 CKDu 高盛行地區（如中美洲、南亞）在緯度與農業背景有部分相似處，本研究所觀察到的農民族群 CKDu 風險也略高於非農民，但整體盛行率仍遠低於中美洲或南亞地區，顯示高溫與職業因素對 CKDu 的影響可能受到醫療資源、職業衛生政策、農業型態差異等多重因素調節。

## 臺灣農業型態的特殊性

臺灣農業型態與 CKDu 流行病學研究較多的中美洲國家明顯不同。臺灣農業以小型、家

庭式經營為主，大型企業化農場並不普遍，平均每戶農家成員為 4.09 人，81.8% 農戶耕作面積在 1 公頃以下。<sup>42</sup> 多數農業工作者為自僱或家庭成員，且無接受正式職業衛生教育。2015 年農業普查顯示，台灣農業以水稻（60%）、混合穀類（16.8%）與蔬菜栽培（12%）為主。另外，自動化農機的引進可能改變農作型態與熱暴露型態；不同作物類型與工作方式對熱壓力的風險可能也有差異，值得後續針對不同農業型態的農民進行更細緻研究。

## 戶外熱暴露與 CKD

本研究補充分析顯示，環境溫度升高與 CKD 風險上升有顯著關聯。過去熱壓力相關腎臟病的病理生理機制已被提出，包括腎素-血管收縮素-醛固酮系統活化、腎交感神經活化、橫紋肌溶解導致的高尿酸血症與果糖激酶路徑相關的高尿酸血症等。<sup>32</sup> 亞洲過去的研究多集中在地下水污染，較少研究熱壓力；<sup>8</sup> 但臺灣水稻生長期間日均溫可達 30°C，在中高強度勞動下足以構成熱傷害風險。<sup>75</sup>

年齡越大者理論上對熱傷害更敏感，因為汗腺、皮膚血流及心血管調節功能會隨年齡下降。<sup>76</sup> 然而本研究發現，中年人（而非老年人）受熱影響較明顯，這可能是因年輕/中年農民戶外工作時間較長。糖尿病本身就是 CKD 的傳統病因，本研究也發現糖尿病患者受熱暴露時 CKD 風險上升更顯著，可能因糖尿病患者微血管、巨血管病變與散熱能力下降，對熱壓力更難以耐受。<sup>77 78</sup>

我們原預期高溫與 CKD 關聯在農民族群更明顯，但實際分析卻未達統計顯著，可能因非農民組中也有不少戶外工作者，造成農民組與非農民組在熱暴露上差異有限。此外，農民面臨的危害因子不僅僅是熱壓力，還包括農藥、重金屬等，因此 CKDu 風險未必僅由熱壓力解釋。

## CKD 診斷率偏低

本研究發現，農民與非農民在健檢中發現腎功能下降（eGFR < 60）的比例雖高（分別為 24.9% 和 7.4%），但實際診斷 CKD 的比例卻僅佔 3.2% 與 1.1%。臺灣全國調查顯示 CKD 第 3 至第 5 期盛行率為 6.9% 至 7.1%。<sup>43 79</sup> 印度與印尼的社區型研究，CKDu 盛行率分別高達 13.3% 與 18.6%。<sup>40 41</sup> 這些研究大多僅用一次 eGFR 判定 CKD，若我們採用同樣標準，則本研究的 CKD 盛行率為 10.6%，但這個做法可能將急性腎損傷判斷為 CKD，導致分類偏誤。因此，本研究最終選擇採用較嚴格的判斷標準（腎功能下降後有兩次門診診斷或一次住

院診斷 CKD），也因此突顯臺灣 CKD 診斷率偏低的問題。

關於慢性腎臟病診斷率低的問題，除了患者自我認知不足，醫師啟動後續診斷與追蹤的積極度也值得關注。過去學者曾指出台灣的慢性腎病患者自我認知率僅 3.5%。<sup>79</sup> 本研究使用的是全國成人健檢資料，而成人健檢允許參與者接受檢查後一年內回診由醫師解說檢驗報告，全程由公費支出，看診醫師也應協助安排後續門診追蹤。因此，CKD 診斷率低不僅反映患者認知問題，也顯示醫療體系在後續診斷及管理上尚有進步空間。

CKDu 流行病學研究目前大多僅排除糖尿病與高血壓，無法進一步區分「非糖尿病、非高血壓型 CKD (normotensive and nondiabetic CKD)」與實際臨床診斷 CKDu 的差異。本研究對於 CKDu 的較寬鬆定義 (CKDu\_1) 可能有過度分類偏誤，較嚴格定義 (CKDu\_2) 則因排除條件多，樣本數減少、統計力下降；且因成人健檢並未要求尿液檢體為晨尿，部分短暫性蛋白尿病例可能被誤排除。

## 研究代表性與限制

研究人群的代表性是解釋研究結果的重要考慮因素。從 2012 年至 2018 年，30% 符合資格的民眾參加全國成人健檢，而該計畫主要提供給 40 歲以上族群。<sup>80</sup> 因此，本研究可能對中年與老年人更具代表性。此外，台灣農民的特徵與中美洲或南亞等全球 CKDu 熱點地區的農民不同；台灣農民多為自營而非大型企業化農場，且由於勞動力從農村向城市遷移，平均年齡較高（68 歲）。這些因素可能影響本研究結果對其他地區農業族群的普適性。<sup>81</sup>

本研究有以下主要研究限制：首先，本研究為回顧性觀察研究，因次無法控制所有潛在干擾因素。我們沒有關於潛在腎毒性物質的暴露數據，如農藥、重金屬、矽或止痛藥的接觸。這可能導致 CKD 風險估計的偏差。此外，我們無法藉由回歸模型調整如教育水準等社會文化因素，因為 NAHE 並沒有提供相關資訊。第二，我們無法根據農作物種類和機械化對農業工作者的影響進行亞群組分析；其工作模式的具體細節，包括機械的使用，可能顯著影響相關的熱暴露。另外，我們使用農民健康保險狀態來確認參與者的農民職業；雖然這是台灣健保資料庫研究的常用做法，但可能會誤將非實際從事農業者（如農會職員）納入，導致職業暴露的誤分類偏誤 (misclassification bias)；實際上，本研究族群之農民比例（13.4%）略高於 2015 年台灣農業普查報告之農民占比（11.5%），顯示這些差異確實可能影響 CKDu 與 CKD 風險估計的準確性。<sup>42</sup> 第三，我們參考國際上腎病流行病學研究慣例採用 eGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 定義 CKD，有可能納入許多腎功能暫時性變化的個案，無法區

分急性腎損傷或慢性腎臟病；因此，未來可考慮以更嚴格的  $eGFR < 45 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  (CKD IIIB) 進行敏感性分析，以提高特異性。第四，參與者招募可能存在選擇偏見。缺乏健康意識或過於忙碌或患病的參與者可能未參加 NAHE，這可能低估 CKD 和 CKDu 的風險。最後，本研究並未探討熱暴露與腎功能下降之關聯性的潛在機制，無法判斷因果關係，或僅僅反映共同的危險因子。整體而言，將本研究發現推廣到其他族群時應謹慎解釋。

## 小結

與非農民相比，台灣農民的 CKDu 風險較高，但總體 CKD 風險無顯著差異。戶外熱暴露增加與 CKD 相關，中年民眾和糖尿病患者尤為易感。農民和非農民的 CKD 診斷率偏低，突顯改善台灣慢性腎病診斷與後續追蹤機制的必要。台灣的獨特人口學特徵，包括農民的較高年齡，應在推廣本研究發現到其他族群時謹慎解釋，需要進一步以前瞻性研究世代探討環境溫度對腎臟疾病風險的時間效應與潛在機轉。

表 十三、本研究使用之 ICD 疾病分類代碼

	診斷	ICD-9-CM 或 ICD-10-CM 代碼	額外要求
臨床結果	CKD	583, 586, 587, 588, E03.1, E03.22, E09.22, E10.02, E11.22, E13.2, I12, I13, N18	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷；eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 。
	CKDu	585, 586, 587, 588, D63.1, N18	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷；eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ，且排除高血壓或糖尿病病例。
共病症	高血壓	401, 402, 405, I10, I11, I15	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	糖尿病	250, E08, E09, E10, E11, E12, E13	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	高血脂	272, E78	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	心臟病	393, 394, 395, 396, 397, 398, 410, 427, 428, 429, I05, I06, I07, I08, I09, I20, I21, I22, I23, I24, I25, I26, I27, I28, I29, I30, I31, I32, B97, R00	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	腎絲球疾病	580, 581, 582, 583, N00, N01, N02, N03, N04, N05, N06, N07, N08	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	先天性泌尿系統疾病	753, Q60, Q61, Q62, Q63, Q64	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	慢性肝病	571.0, 571.1, 571.6, 571.4, 571.7, 571.8, 571.9, K70.0, K70.1, K70.9, K73, K75.4, K75.5, K75.9, K76.0, K76.9	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	痛風/高尿酸血症	274, M10, E79	一年內至少有 2 次門診診斷或 1 次住院診斷。
	尿路結石	592.0, 592.1, 592.9, 594.0, 594.1, 594.2, 594.8, 594.9, 788, V13.01, N12.2, N20.0, N20.1, N20.2, N20.9, N21.0, N21.1, N21.8, N21.9	至少有 1 次門診診斷或 1 次急診診斷或 1 次住院診斷。

表十四、全國農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性：研究對象特性

	農民 (N = 844,412)	非農民 (N = 3,750,273)	P 值
<b>年齡（歲）</b>			<0.001
平均	67.27 (12.24)	54.04 (10.44)	
40–49	83,253 (9.9%)	1,410,708 (37.6%)	<0.001
50–59	145,914 (17.3%)	1,379,521 (36.8%)	
60–69	213,751 (25.3%)	660,065 (17.6%)	
70–79	261,939 (31.0%)	179,912 (4.8%)	
80 歲以上	139,555 (16.5%)	120,067 (3.2%)	
<b>性別</b>			<0.001
女性	448,522 (53.1%)	1,983,745 (52.9%)	
男性	395,890 (46.9%)	1,766,528 (47.1%)	
<b>地區</b>			<0.001
北部	143,757 (17.0%)	1,631,453 (43.5%)	
中部	335,683 (39.8%)	878,203 (23.4%)	
南部	325,637 (38.6%)	1,118,758 (29.8%)	
東部	32,945 (3.9%)	93,082 (2.5%)	
離島	6,390 (0.8%)	28,777 (0.8%)	
<b>生活型態</b>			
吸菸	88,768 (10.6%)	584,411 (15.6%)	<0.001
飲酒	20,843 (2.5%)	127,185 (3.4%)	<0.001
嚼檳榔	41,065 (4.9%)	183,629 (4.9%)	0.201
有運動習慣	362,963 (43.5%)	1,636,137 (44.3%)	<0.001
<b>身體質量指數</b>			<0.001
正常 (18.5–24)	334,054 (41.2%)	1,631,302 (45.0%)	
過輕 (<18.5)	26,559 (3.3%)	112,005 (3.1%)	
過重 (≥24)	449,851 (55.5%)	1,886,037 (52.0%)	
<b>腎功能指標</b>			<0.001
血清肌酸酐 (mg/dl)	1.07 (1.88)	0.96 (1.94)	
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	72.96 (21.25)	86.80 (19.22)	
eGFR 30–59	185,306 (21.9%)	244,540 (6.5%)	<0.001
eGFR 15–29	15,783 (1.9%)	17,248 (0.5%)	
eGFR <15	7,775 (0.9%)	15,630 (0.4%)	
<b>共病症</b>			<0.001
高血壓	384,682 (45.6%)	974,623 (26.0%)	
糖尿病	170,955 (20.3%)	480,792 (12.8%)	
高血脂	176,197 (20.9%)	685,088 (18.3%)	
心臟病	86,347 (10.2%)	187,642 (5.0%)	
慢性肝病	7,372 (0.9%)	57,811 (1.5%)	
痛風/高尿酸血症	58,216 (6.9%)	186,995 (5.0%)	
尿路結石	34,369 (4.1%)	155,459 (4.2%)	

研究族群包括 2012 年至 2018 年參加全國成人健康檢查的參與者。尺度變量的標準差在均值後以括號表示。類別變量的百分比在計數後以括號表示。

組間差異的假設檢定：尺度變量使用 Student's t 檢定，二分變量使用卡方檢定，多類別變量使用卡方獨立性檢定。顯著性設定為 P 值小於 0.05。

缺失數據（按觀察百分比計算）：居住地區，11.5%；抽菸，0.3%；飲酒，0.3%；檳榔，0.3%；運動習慣，1.5%；身體質量指數，3.4%；腎功能指標，1.1%。



表十五、配對後研究族群特性（CKD 病例與非 CKD 對照）

	<b>CKD 病例 (N = 69,605)</b>	<b>非 CKD 對照 (N = 139,210)</b>	<b>P 值</b>
<b>年齡 (歲)</b>	70.64 (12.45)	70.59 (12.46)	0.387
40–49 歲	4,041 (5.8%)	8,082 (5.8%)	0.877
50–59 歲	10,182 (14.6%)	20,603 (14.8%)	
60–69 歲	16,438 (23.6%)	32,793 (23.6%)	
70–79 歲	19,282 (27.7%)	38,408 (27.6%)	
80 歲以上	19,662 (28.3%)	39,324 (28.3%)	
<b>性別</b>			1.000
女性	24,397 (35.1%)	48,794 (35.1%)	
男性	45,208 (65.0%)	90,416 (65.0%)	
<b>地區</b>			<0.001
北部	19,869 (28.6%)	49,128 (35.3%)	
中部	20,914 (30.1%)	39,089 (28.1%)	
南部	25,782 (37.0%)	44,913 (32.3%)	
東部	2,621 (3.8%)	4,733 (3.4%)	
離島	419 (0.6%)	1,347 (1.0%)	
<b>職業</b>			0.154
農民	27,017 (38.8%)	54,485 (39.1%)	
非農民	42,588 (61.2%)	84,725 (60.9%)	
<b>生活型態</b>			
吸菸	7,418 (10.7%)	17,265 (12.4%)	<0.001
飲酒	1,160 (1.7%)	3,908 (2.8%)	<0.001
嚼檳榔	2,357 (3.4%)	5,178 (3.7%)	<0.001
運動	27,543 (40.3%)	63,680 (46.5%)	<0.001
<b>身體質量指數</b>			<0.001
過輕 (<18.5)	2,621 (4.0%)	5,709 (4.3%)	
過重 ( $\geq 24$ )	37,766 (57.0%)	70,018 (52.4%)	
正常 (18.5–24)	25,891 (39.1%)	57,839 (43.3%)	
<b>共病症</b>			
高血壓	47,821 (68.7%)	66,080 (47.5%)	<0.001
糖尿病	28,389 (40.8%)	28,519 (20.5%)	<0.001
高血脂	23,033 (33.1%)	30,006 (21.6%)	<0.001
心臟病	16,315 (23.4%)	16,894 (12.1%)	<0.001
慢性肝病	1,117 (1.6%)	1,419 (1.0%)	<0.001
痛風/高尿酸血症	15,872 (22.8%)	10,100 (7.3%)	<0.001
尿路結石	5,495 (7.9%)	5,818 (4.2%)	<0.001

表 十六、CKD 與 CKDu 之危險因子分析

共變數	CKD		CKDu_1		CKDu_2	
	粗勝算比	調整後勝算比	粗勝算比	調整後勝算比	粗勝算比	調整後勝算比
農民	0.99 (0.97–1.00) <i>p</i> = 0.197	0.90 (0.87–0.94) <i>p</i> < 0.001	<b>1.14 (1.09–1.19)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.09 (1.00–1.18)</b> <i>p</i> = 0.041	<b>1.15 (1.09–1.22)</b> <i>p</i> < 0.001	1.09 (0.98–1.22) <i>p</i> = 0.123
居住地區						
北部	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
中部	<b>1.31 (1.28–1.35)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.73 (1.39–1.48)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.47 (1.40–1.56)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.51 (1.42–1.61)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.56 (1.44–1.68)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.58 (1.45–1.73)</b> <i>p</i> < 0.001
南部	<b>1.43 (1.40–1.47)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.51 (1.47–1.55)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.54 (1.46–1.62)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.56 (1.47–1.65)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.59 (1.48–1.71)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.63 (1.51–1.77)</b> <i>p</i> < 0.001
東部	<b>1.39 (1.31–1.46)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.37 (1.29–1.46)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.21 (1.07–1.38)</b> <i>p</i> = 0.003	<b>1.18 (1.03–1.36)</b> <i>p</i> = 0.019	<b>1.34 (1.14–1.58)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.34 (1.12–1.61)</b> <i>p</i> = 0.002
離島	0.84 (0.76–0.94) <i>p</i> = 0.001	0.74 (0.65–0.83) <i>p</i> < 0.001	0.57 (0.43–0.76) <i>p</i> < 0.001	0.54 (0.40–0.72) <i>p</i> < 0.001	0.74 (0.52–1.03) <i>p</i> = 0.084	0.62 (0.42–0.89) <i>p</i> = 0.013
生活型態						
抽菸	0.84 (0.82–0.87) <i>p</i> < 0.001	0.90 (0.86–0.93) <i>p</i> < 0.001	0.79 (0.74–0.84) <i>p</i> < 0.001	0.82 (0.75–0.89) <i>p</i> < 0.001	0.78 (0.71–0.85) <i>p</i> < 0.001	0.81 (0.73–0.91) <i>p</i> < 0.001
飲酒	0.59 (0.55–0.63) <i>p</i> < 0.001	0.59 (0.54–0.64) <i>p</i> < 0.001	0.57 (0.50–0.66) <i>p</i> < 0.001	0.63 (0.53–0.75) <i>p</i> < 0.001	0.59 (0.48–0.71) <i>p</i> < 0.001	0.59 (0.47–0.75) <i>p</i> < 0.001
檳榔	0.91 (0.86–0.95) <i>p</i> < 0.001	0.93 (0.87–1.00) <i>p</i> = 0.041	0.82 (0.73–0.92) <i>p</i> < 0.001	0.96 (0.83–1.10) <i>p</i> = 0.582	0.83 (0.71–0.96) <i>p</i> = 0.015	0.99 (0.82–1.20) <i>p</i> = 0.924
有運動習慣	0.78 (0.76–0.79) <i>p</i> < 0.001	0.80 (0.79–0.82) <i>p</i> < 0.001	0.82 (0.78–0.85) <i>p</i> < 0.001	0.83 (0.79–0.87) <i>p</i> < 0.001	0.87 (0.82–0.91) <i>p</i> < 0.001	0.86 (0.80–0.91) <i>p</i> < 0.001
身體質量指數						
過輕 (<18.5)	1.02 (0.98–1.07) <i>p</i> = 0.384	<b>1.17 (1.11–1.24)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.42 (1.30–1.56)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.44 (1.29–1.60)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.27 (1.12–1.44)</b> <i>p</i> < 0.001	<b>1.28 (1.11–1.48)</b> <i>p</i> < 0.001



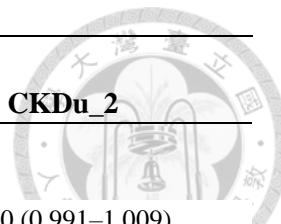
過重 ( $\geq 24$ )	<b><u>1.20 (1.18–1.23)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>0.93 (0.91–0.95)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>0.77 (0.73–0.80)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>0.68 (0.65–0.72)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>0.78 (0.74–0.83)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>0.70 (0.65–0.74)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>
正常 (18.5–24)	1	1	1	1	1	1
<b>共病症</b>						
高血壓	<b><u>2.43 (2.38–2.48)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.98 (1.94–2.03)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	–	–	–	–
糖尿病	<b><u>2.67 (2.62–2.73)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>2.30 (2.25–2.36)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	–	–	–	–
高血脂	<b><u>1.80 (1.77–1.84)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.28 (1.25–1.31)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.17 (1.11–1.23)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.17 (1.10–1.24)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.37 (1.28–1.46)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.37 (1.27–1.48)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>
心臟病	<b><u>2.21 (2.16–2.26)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>2.00 (1.94–2.06)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.81 (1.71–1.91)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.89 (1.77–2.02)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.71 (1.59–1.84)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.76 (1.61–1.92)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>
慢性肝病	<b><u>1.59 (1.47–1.72)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.48 (1.35–1.63)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.77 (1.50–2.08)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.71 (1.42–2.06)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.77 (1.43–2.20)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.65 (1.28–2.12)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>
痛風/高尿酸血症	<b><u>3.78 (3.68–3.88)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>3.75 (3.63–3.87)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>3.92 (3.69–4.17)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>4.27 (3.98–4.58)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>4.25 (3.92–4.61)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>4.59 (4.17–5.04)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>
尿路結石	<b><u>1.97 (1.89–2.04)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>1.82 (1.74–1.90)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>2.34 (2.15–2.54)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>2.24 (2.04–2.46)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>2.35 (2.11–2.63)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>	<b><u>2.33 (2.05–2.65)</u></b> <i>p &lt; 0.001</i>

CKD 和 CKDu 的勝算比以羅吉斯回歸估計。年齡和性別透過病例與對照配對及回歸模型進行調整。回歸模型調整的其他共變數包括職業、居住地區、生活型態、BMI 和共病症。95% 信賴區間在勝算比估計後以括號表示。

**加粗下劃線**：具有統計顯著性的正相關 ( $p < 0.05$ )。

**非加粗下劃線**：具有統計顯著性的負相關 ( $p < 0.05$ )。

表 十七、環境溫度與 CKD 和 CKDu 之關聯：不同時間滯後之多變項分析



時間滯後結構	CKD	調整後勝算比	
		CKDu_1	CKDu_2
<b>單一滯後 (Single lag)：檢查前第 N 個月內的平均環境溫度 (每升高 1°C)</b>			
lag 1	<u><b>1.005 (1.003–1.008)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	1.003 (0.996–1.009) <i>p = 0.371</i>	1.000 (0.991–1.009) <i>p = 1.000</i>
lag 2	1.002 (0.999–1.004) <i>p = 0.117</i>	0.997 (0.990–1.003) <i>p = 0.373</i>	0.993 (0.985–1.002) <i>p = 0.107</i>
lag 3	0.998 (0.995–1.000) <i>p = 0.117</i>	<u><b>0.990 (0.984–0.997)</b></u> <i>p = 0.003</i>	<u><b>0.988 (0.979–0.997)</b></u> <i>p = 0.009</i>
lag 4	<u><b>0.995 (0.993–0.998)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>0.986 (0.980–0.993)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>0.984 (0.975–0.993)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>
lag 5	<u><b>0.995 (0.993–0.998)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>0.986 (0.980–0.993)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>0.985 (0.976–0.994)</b></u> <i>p = 0.001</i>
lag 6	<u><b>0.997 (0.995–1.000)</b></u> <i>p = 0.019</i>	<u><b>0.991 (0.984–0.997)</b></u> <i>p = 0.007</i>	0.991 (0.982–1.000) <i>p = 0.051</i>
lag 7	1.002 (1.000–1.005) <i>p = 0.116</i>	1.001 (0.994–1.007) <i>p = 0.776</i>	1.001 (0.992–1.010) <i>p = 0.839</i>
lag 8	<u><b>1.007 (1.004–1.009)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.009 (1.002–1.016)</b></u> <i>p = 0.011</i>	<u><b>1.009 (1.000–1.018)</b></u> <i>p = 0.049</i>
lag 9	<u><b>1.012 (1.009–1.015)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.018 (1.011–1.025)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.018 (1.009–1.028)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>
lag 10	<u><b>1.015 (1.012–1.018)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.021 (1.014–1.028)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.022 (1.012–1.031)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>
lag 11	<u><b>1.014 (1.011–1.017)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.017 (1.010–1.024)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.017 (1.008–1.027)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>
lag 12	<u><b>1.011 (1.008–1.013)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	<u><b>1.010 (1.003–1.016)</b></u> <i>p = 0.003</i>	1.008 (0.999–1.017) <i>p = 0.080</i>
<b>累積滯後 (Cumulative lag)：檢查前 N 個月內的平均環境溫度 (每升高 1°C)</b>			
lag 0-1	<u><b>1.005 (1.003–1.008)</b></u> <i>p &lt; 0.001</i>	1.003 (0.996–1.009) <i>p = 0.371</i>	1.000 (0.991–1.009) <i>p = 1.000</i>
lag 0-2	<u><b>1.004 (1.001–1.006)</b></u>	1.000 (0.993–1.007)	0.996 (0.987–1.005)

	$p = 0.002$	$p = 1.000$	$p = 0.392$
lag 0-3	1.002 (0.999–1.005) $p = 0.192$	0.996 (0.989–1.003) $p = 0.267$	0.992 (0.983–1.002) $p = 0.100$
lag 0-4	1.000 (0.997–1.003) $p = 1.000$	<u>0.992 (0.984–0.999)</u> $p = 0.037$	<u>0.988 (0.978–0.998)</u> $p = 0.019$
lag 0-5	0.998 (0.995–1.002) $p = 0.266$	<u>0.987 (0.979–0.996)</u> $p = 0.003$	<u>0.983 (0.972–0.995)</u> $p = 0.004$
lag 0-6	0.997 (0.994–1.001) $p = 0.093$	<u>0.984 (0.975–0.993)</u> $p < 0.001$	<u>0.980 (0.967–0.993)</u> $p = 0.003$
lag 0-7	0.998 (0.994–1.002) $p = 0.333$	<u>0.983 (0.972–0.993)</u> $p = 0.002$	<u>0.979 (0.964–0.993)</u> $p = 0.005$
lag 0-8	1.000 (0.996–1.005) $p = 1.000$	<u>0.984 (0.973–0.996)</u> $p = 0.007$	<u>0.980 (0.964–0.996)</u> $p = 0.015$
lag 0-9	<b><u>1.005 (1.000–1.010)</u></b> $p = 0.049$	0.990 (0.977–1.003) $p = 0.134$	0.985 (0.967–1.003) $p = 0.105$
lag 0-10	<b><u>1.012 (1.006–1.017)</u></b> $p < 0.001$	0.998 (0.984–1.013) $p = 0.799$	0.993 (0.973–1.013) $p = 0.504$
lag 0-11	<b><u>1.019 (1.013–1.025)</u></b> $p < 0.001$	1.006 (0.990–1.021) $p = 0.456$	1.000 (0.979–1.022) $p = 1.000$
lag 0-12	<b><u>1.023 (1.017–1.029)</u></b> $p < 0.001$	1.010 (0.994–1.026) $p = 0.220$	1.004 (0.983–1.026) $p = 0.728$

本表呈現在不同時間滯後效應下，每升高  $1^{\circ}\text{C}$  的平均環境溫度對 CKD 和 CKDu 風險的影響。時間滯後結構包括單月滯後和累積月滯後，例如 lag 3 為前第三個月平均溫度，lag 0-9 為前九個月平均溫度。年齡和性別透過病例與對照配對及回歸模型進行調整。回歸模型調整的其他共變數包括職業、居住地區、生活型態、BMI 和共病症。95% 信賴區間在勝算比估計後以括號表示。

**加粗下劃線**：具有統計顯著性的正相關 ( $p < 0.05$ )。

**非加粗下劃線**：具有統計顯著性的負相關 ( $p < 0.05$ )。

表 十八、台灣各地區 CKD 與 CKDu 盛行率

地區	職業族群	總人數	CKD	CKDu_1	CKDu_2
北部	農民	143,757	4,079 (2.8%)	394 (0.3%)	741 (0.5%)
	非農民	1,631,453	15,790 (1.0%)	1,691 (0.1%)	3,149 (0.2%)
中部	農民	335,683	10,827 (3.2%)	1,228 (0.4%)	2,126 (0.6%)
	非農民	878,203	10,087 (1.1%)	1,194 (0.1%)	2,156 (0.2%)
南部	農民	325,637	11,039 (3.4%)	1,177 (0.4%)	2,096 (0.6%)
	非農民	1,118,758	14,743 (1.3%)	1,590 (0.1%)	2,969 (0.3%)
東部	農民	32,945	887 (2.7%)	71 (0.2%)	132 (0.4%)
	非農民	93,082	1,734 (1.9%)	190 (0.2%)	299 (0.3%)
離島	農民	6,390	185 (2.9%)	18 (0.3%)	23 (0.4%)
	非農民	28,777	234 (0.8%)	22 (0.1%)	31 (0.1%)

本表整理全國各地區農民與非農民之 CKD 與 CKDu 盛行率。



圖 七、全國農業族群之慢性腎臟病與室外氣溫關聯性研究：流程圖

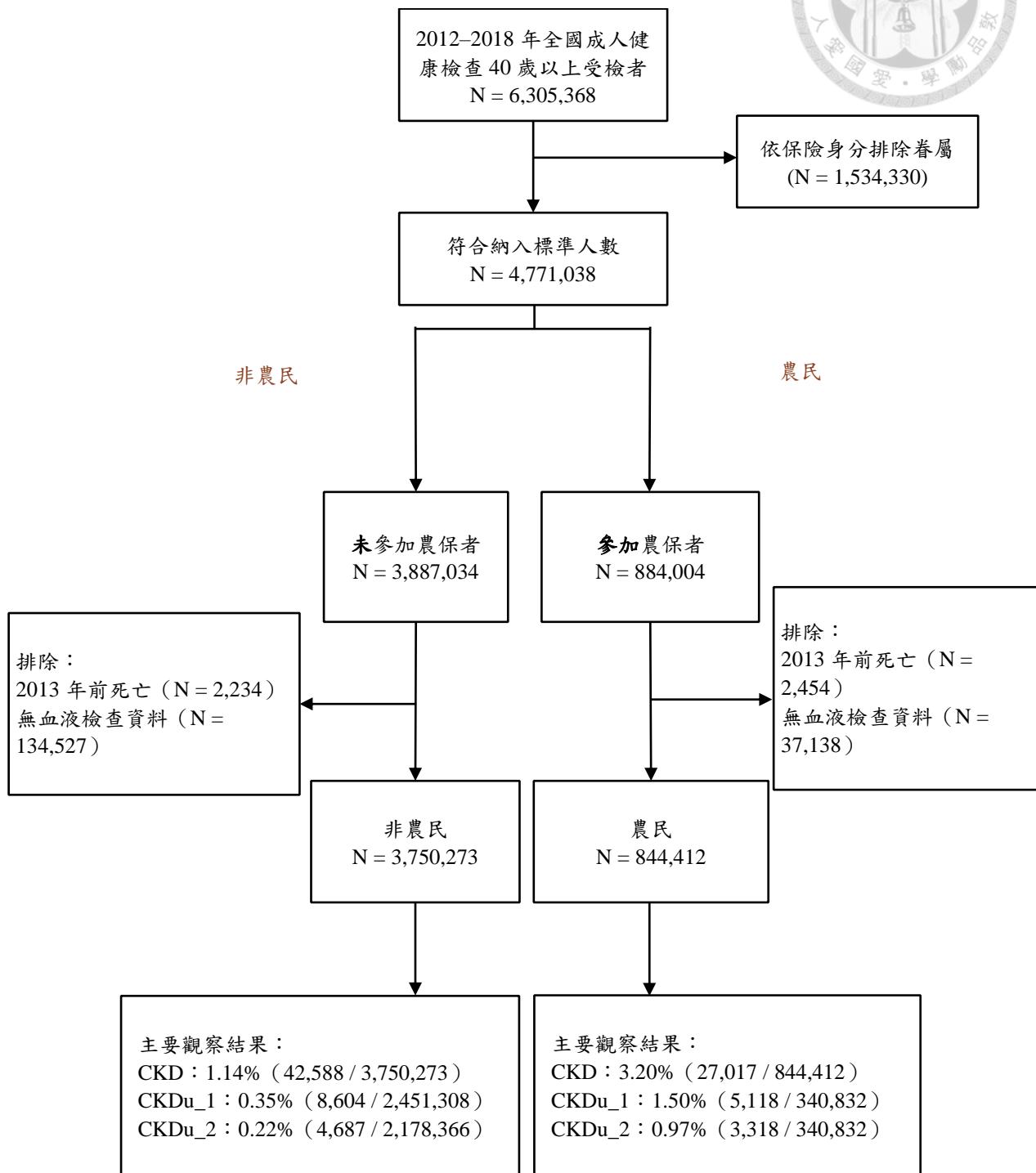
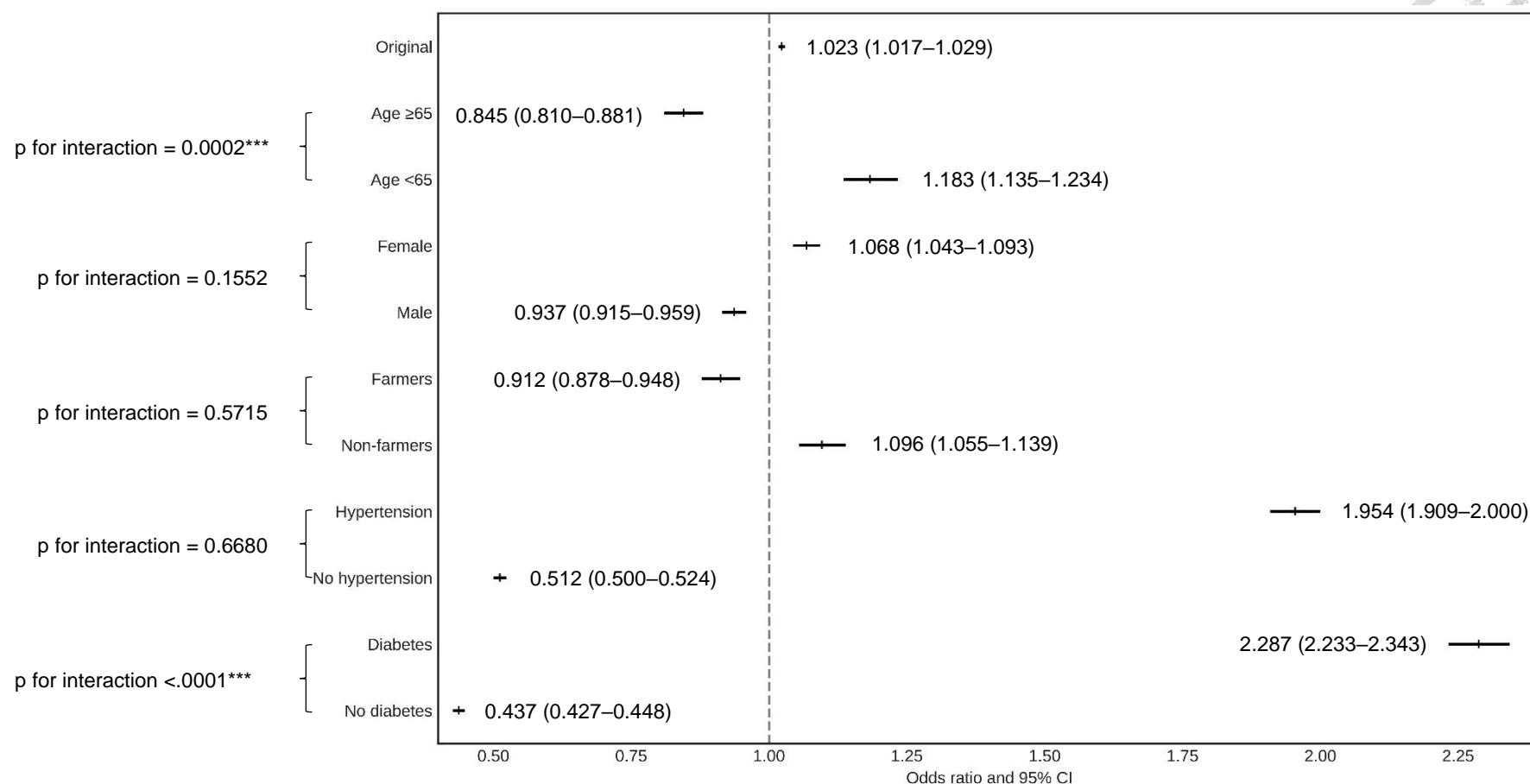


圖 八、以全國成人健檢資料呈現 CKD 風險與環境氣溫之關聯：亞群體分析



本圖顯示在不同亞群體（如性別、年齡、職業、是否有高血壓或糖尿病等）中，健康檢查前 12 個月平均環境溫度每上升  $1^{\circ}\text{C}$  時，CKD 勝算比及其 95% 信賴區間。年齡和性別透過病例與對照配對及回歸模型進行調整。回歸模型調整的其他共變數包括職業、居住地區、生活型態、BMI 和共病症。圖中點代表勝算比，橫線為信賴區間。垂直虛線代表勝算比為 1（無顯著風險增加的分界）。若某

組勝算比及其信賴區間皆位於虛線右側，代表該組分群在氣溫上升時 CKD 風險有顯著增加，反之亦然。

顯著性代碼 (Significance codes) : 0 ‘\*\*\*’ 0.001 ‘\*\*’ 0.01 ‘\*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1





## 第五章 室內環境溫度對居家高齡衰弱族群的腎功能影響 研究背景與目的

隨著全球暖化問題與溫室效應日漸嚴峻，來自環境的熱暴露對於人類經濟文化與身心健康皆構成重大影響。根據聯合國政府間氣候變化專門委員會（IPCC）報告，全球陸地溫度從 1850 – 1900 年到 2011 – 2020 年上升約  $1.59^{\circ}\text{C}$ 。<sup>1</sup> 而台灣近 30 年平地氣溫平均每 10 年上升  $0.29^{\circ}\text{C}$ ，趨勢較全球更為顯著。<sup>2</sup> 聯合國 2030 永續發展目標第 13 項（SDG-13）及「健康老齡化十年（2021 – 2030）」倡議強調，氣候變遷與人口老化交互作用，對高齡族群的健康危害需特別關注。<sup>82</sup> 在台灣，慢性腎臟病（CKD）與末期腎病盛行率高，醫療支出長期居全民健康保險之首，傳統病因包括糖尿病、高血壓及腎絲球腎炎；而慢性腎病之腎功能惡化因子則包括高血壓、糖尿病、肥胖、急性腎損傷、有症狀高尿酸血症等等。<sup>83</sup> 然而，近年國際研究聚焦非傳統病因慢性腎臟病（CKDu），與高溫壓力、腎毒性物質暴露等環境因素相關，特別在中南美洲及南亞的高溫農業族群中顯著。<sup>5 8</sup>

過去研究已針對熱壓力對於腎損傷的潛在機轉進行探討（圖 九）。其中氧化壓力（oxidative stress）的上升與相關代謝路徑，包括 Heat shock proteins（HSPs）合成等，是重要的病生理機轉。<sup>84 85</sup> 腎交感神經活性（RSNA）在高溫造成生理壓力反應中改變腎臟血液灌流，導致局部缺血並引發腎損傷。<sup>86</sup> 另一種潛在機轉牽涉血中滲透壓增加（hyperosmolarity）。<sup>87 15</sup> 相關的路徑包括抗利尿激素（vasopressin）和多元醇（polyol），分別導致局部血管收縮（vasoconstriction）和近端小管發炎趨化因子增加，造成腎小管負荷；高滲透壓也會引發腎素-血管張力素-醛固酮系統（RAAS）的活化。<sup>32</sup> 此外，在高溫活動引發的高尿酸血症（hyperuricemia）也與慢性腎小管間質腎炎的發生有關。<sup>34 31</sup>

相對於氣候暖化受到重視的程度，環境低溫如何影響人體健康較少被探討。從細胞層次來看，冷暴露與熱暴露的病理機轉相似，包括造成蛋白質的變性和錯誤聚集、細胞周期進程減緩、轉錄和翻譯的抑制、細胞骨架元素的破壞、細胞膜通透性改變等。<sup>88</sup> 當冷壓力強度較弱時，細胞會啟動一系列保護機制來對抗壓力，例如加速相關反應蛋白如 HSPs 和 Cold-inducible RNA binding protein（CIRBP）的合成。<sup>89</sup> 當冷壓力較強，細胞可能會啟動凋亡程序（apoptosis）以避免因損傷而失控生長。關於冷壓力可能透過哪些機轉造成腎臟傷害，可能有以下多種潛在途徑（圖 十）：



1. 對腎臟血流的影響：低溫同樣會造成腎交感神經活性上升，造成腎臟血液灌流下降。<sup>86</sup>過去生理實驗通過使用 para-aminohippurate (PAH) 廓清率來估算腎動脈血流，發現短期冷空氣暴露會導致腎動脈血流下降。<sup>90</sup>也有研究發現短期全身皮膚冷卻會導致腎動脈傳導性下降，並且平均動脈血壓上升。<sup>91</sup>
2. 高血壓與腎絲球超過濾 (glomerular hyperfiltration)：過去的動物模型（小鼠實驗）發現，冷暴露可引發腎素-血管張力素-醛固酮系統 (RAAS) 的活化，從而引起高血壓與腎絲球超過濾，造成腎絲球損傷。與高溫壓力下的 RAAS 活性上升是由於體內鈉離子與水分流失造成有所不同，冷壓力是透過血管收縮素類型 1 受體 (AT1R) 的表達上調而增加後續反應。<sup>92</sup>其中，AT1R 在周邊血單核細胞 (PBMC) 中也會表現，並且和 RAAS 活化引起的發炎反應相關。<sup>93 94</sup>
3. 影響脂肪細胞激素：急性冷壓力會導致糖皮質素 (glucocorticoids) 上升和脂締素 (adiponectin) 濃度下降，進一步引發脂肪細胞產熱，以達到冷調適。<sup>95</sup>而脂締素濃度下降與腎臟損傷相關，可能通過胰島素阻抗引發腎絲球超過濾和腎絲球硬化 (glomerulosclerosis) 等病變造成。<sup>96</sup>

然而，上述病理生理機轉研究大多受限於動物模型或體外實驗。相關流行病學證據則聚焦於農業族群。<sup>5</sup>相對上，高齡衰弱者因長時間在宅、就診不便，容易在醫療照顧或醫學研究上被忽略，但年齡與多重共病症造成的脆弱性使其受環境危害不成比例地影響；居家環境的評估難度也成為研究挑戰之一。再者，「老化」過程可能也是環境壓力的加重因子。細胞衰老是一種獨特的細胞命運，其特徵是增殖停滯以及大量生成分泌各種發炎趨化因子，這種現象被稱為衰老相關分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。<sup>97</sup>由於老化和高溫壓力同樣有發炎反應的相關路徑，因此我們推測，老衰族群體內發炎趨化因子增加也可能加劇其受環境溫度影響的程度。綜合以上，在老年衰弱者等易受傷害族群是否能夠應用過去文獻在高溫與低溫壓力對於腎臟損傷的發現，無論是流行病學或者致病機轉等方面，目前皆尚待驗證。

為了驗證環境溫度對於腎損傷的影響與相關機轉，本研究利用病例交叉對照設計，結合居家醫療模式與室內溫濕度監測，分析高齡衰弱者的腎損傷事件與環境溫度的關聯，研究假設如下：

1. 環境高溫與低溫對腎損傷存在顯著關聯，
2. 環境溫度對腎損傷的影響具有滯後效應 (lagged effect)，

3. 高齡衰弱者的腎功能顯著下降伴隨相關生物指標的顯著變化，包括交感神經活性上升、血中抗利尿激素上升、血中尿酸增加、腎臟血流阻力上升、以及早期腎損傷與氧化壓力指標上升等。



## 研究方法

### 研究對象

參加研究者皆為臺大醫院體系分院（新竹台大分院）之一般居家醫療個案。在台灣接受居家醫療的前提條件為因失能或疾病特性致外出就醫不便、且經照護團隊醫事人員評估有明確醫療需求者，因此符合老年或衰弱族群的特徵。接受居家醫療者若年紀小於 20 歲則排除於研究族群以外。醫護人員常規每隔 1 至 3 個月訪視病人，本研究在不影響原居家醫療團隊運作的情況下進行研究數據收集，每位參與者自初次抽血檢驗起將持續接受 6 個月的研究追蹤，共完成 3 次血液與尿液檢體收集。（圖十一）

本研究已通過國立臺灣大學醫學院附設醫院研究倫理委員會審查（審查編號：111-156-E、202409123RIND）。

### 研究設計

本研究採用病例交叉對照設計（case-crossover design）探討環境溫度對腎損傷事件的關聯性，並且探討相關生物指標變化。此設計以每位參與者作為自身的對照，比較其在病例期間（case period）與對照期間（control period）的暴露差異，從而控制個體層面的干擾因素（如年齡、性別、慢性疾病等）。

腎損傷事件定義：臨床上一般會將腎功能惡化的情況區分為急性腎損傷（AKI， $\leq 7$  天）和慢性腎臟病（CKD， $>90$  天）。居家醫療個案的訪視頻率為依臨床情況每 1-3 個月一次，在此期間若發生顯著的腎功能下降，本研究稱之為「**疑似腎損傷（possible kidney injury, pKI）**」，並參考 KDIGO（The Kidney Disease: Improving Global Outcomes）慢性腎臟病臨床指引中的腎功能快速惡化（rapid progression）的定義，簡化為以下操作型定義：

**pKI 主要定義（Case Definition）：**以血清肌酸酐（creatinine）推算之腎絲球過濾率（eGFR）與前一次檢驗相比之年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。<sup>24</sup> 腎絲球過濾率的計算使用 CKD-EPI 公式，與過去 CKDu 文獻研究方法一致。<sup>23 11</sup>

除了以上的主要病例定義，本研究也採用兩種替代定義作為敏感性分析：



pKI 替代定義-1：血清肌酸酐上升  $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ 。<sup>16</sup>

pKI 替代定義-2：以胱蛋白 C (Cystatin C) 推算之腎絲球過濾率年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。

### 針對環境溫度暴露的病例交叉對照

為探討環境溫度與 pKI 的關聯性及滯後效應，本研究採用日解析度 (daily resolution) 的病例交叉對照設計，聚焦於 pKI 事件發生前短期環境溫度的暴露差異。（圖 十二）

病例與對照期間定義：

- 病例期間 (case period)：pKI 事件發生日期定義為「病例時間點」，病例期間定義為事件發生當天。
- 對照期間 (control period)：為病例時間點前 1-3 天內的區間。

滯後效應 (lagged effect) 分析：考慮環境溫度的影響可能具有滯後效應，病例與對照觀察窗口根據指定的滯後時間 (lag time, 0 至 90 天) 進行平移，涵蓋相同長度的觀察區間。通過分析不同滯後時間區間的顯著性，探討環境溫度對 pKI 的滯後效應持續時間。

### 針對腎損傷臨床指標的病例交叉對照

為確認 pKI 是否伴隨腎損傷相關臨床指標的顯著變化，而非暫時性腎功能波動，本研究利用腎功能檢驗時間點為基礎，設計病例交叉對照設計分析，比較個案在 pKI 事件發生時與未發生期間的各項臨床與實驗數據變化。（圖 十三）

病例與對照期間之定義如下：

- 病例期間 (case period)：當腎功能檢驗結果符合 pKI 操作性定義時，該檢驗時間點即視為病例期間，並將當期醫療訪視中所採集之所有臨床與實驗數據歸因於該病例事件。
- 對照期間 (control period)：自同參與者最近一次腎功能檢驗結果未符合 pKI 定義之時間點作為對照期間，並將該期醫療訪視所蒐集的臨床與實驗資料視為對照參考。

臨床指標資料特性說明：由於相關數據來自醫療訪視時定點採檢，並非連續監測，因此病例與對照期間定義以實際檢驗時間為基礎，而非建立於連續性資料之上。

## 資料收集

### 主要觀察結果 (primary outcome)

前述 pKI 病例之定義是基於估計腎絲球過濾率，也是本研究計畫主要觀察的臨床指標，因此我們將定期測量參與者的腎功能，包括每三個月抽血（creatinine 和 cystatin C）與每個月指尖血檢測（creatinine）。臨牀上一般使用血清肌酸酐（creatinine）濃度與年紀性別等變數計算 eGFR；由於大多數環境職業危害相關的慢性腎臟病文獻採用 CKD-EPI formula，我們將採相同方式，計算公式如下：<sup>23</sup>

$$\text{eGFR}_{\text{cr}} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times (1.018 \text{ if female})$$

eGFR\_cr：以 Creatinine 估計的腎絲球過濾率，單位為 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

Scr：血清 Creatinine 的濃度，單位為 mg/dL。

$\kappa$ ：性別校正係數，男性為 0.9，女性為 0.7。

$\alpha$ ：性別校正指數，男性為 -0.411，女性為 -0.329。

min：表示  $\text{Scr}/\kappa$  和 1 中較小值。

max：表示  $\text{Scr}/\kappa$  和 1 中較大值。

0.993<sup>Age</sup>：年齡校正因子，Age 單位為年。

1.018 if female：女性校正係數。

在高齡衰弱族群中，由於肌酸酐受肌肉量影響，可能血清肌酸酐偏低，進而高估腎絲球過濾率。<sup>98</sup> 因此本研究除了採用肌酸酐推算腎絲球過濾率作為主要腎功能指標，亦測量血清胱蛋白 C (cystatin C)，並依據 CKD-EPI 公式分別估算腎功能指數。<sup>99</sup>

計算公式如下：

$$\text{eGFR}_{\text{cysc}} = 133 \times (\text{Scys}/0.8)^A \times 0.996^{\text{age}} \times B$$

eGFR\_cysc：以 Cystatin C 估計的腎絲球過濾率，單位為 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

SCys：血清 Cystatin C 的濃度，單位為 mg/L。

Age：年齡，單位為年。

A 和 B 為係數，隨 SCys、年紀、性別變化

當 SCys≤0.8：

女性：A=-0.499，B=0.932      男性：A=-0.499，B=1

當 SCys>0.8：

女性：A=-1.328，B=0.932      男性：A=-1.328，B=1

## 臨床數據

居家醫療常規評估：醫護人員常規每隔 1 至 3 個月訪視病人，每次訪視由醫療人員評估患者之疾病狀態與相關理學檢查等周全性評估。非訪視期間由主要照顧者常規測量體溫、血

壓、心跳、呼吸速率等生命徵象。糖尿病個案常規進行居家血糖監測。

訪談調查：預計以訪談收集人口學資料（年紀、性別、主要照顧者等）、社會經濟因子（教育程度、居住地等）、生活習慣（抽菸、飲酒、檳榔、活動習慣、健康行為等）、過往職業史（職業描述、行職業類別、年資、特殊作業項目等）、熱適應行為（衣著調整、開窗通風、電扇、冷氣等）、家族病史、醫藥史（過去疾病史、西藥使用、中草藥等）。

腎功能指標：血清肌酸酐、胱蛋白 C；並計算估計腎絲球過濾率。抽血檢驗為每 3 個月進行一次，由新竹台大分院檢驗醫學部進行；指尖血的腎功能檢驗使用 StatSensor (Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts, USA)，該儀器經同位素質譜儀校正。<sup>100</sup>

腎損傷機轉相關生物指標：關於高溫壓力相關腎病變的流病證據大多聚焦於中南美洲農業工作者，而在南亞地區的相關文獻則認為是其它環境因素（如地下水汙染等）影響造成。<sup>8 101</sup> 因此，我們進一步將過去在動物模型或體外實驗發現的熱危害相關生物指標嘗試驗證於高齡衰弱族群。

如前研究背景所述，高溫壓力會使體內氧化壓力上升，並觀察到熱休克蛋白 (HSPs) 的表現，其中 HSP70 也是腎間質細胞抵抗氧化壓力的機制之一<sup>102</sup>；而造成腎損傷的其它機轉包括血管張力素路徑 (vasopressin pathway) 和多元醇路徑 (polyol pathway)，前者可藉 Copeptin 血中濃度，後者可藉尿酸血中濃度觀察。另外，高溫壓力下的腎交感神經活動 (RSNA)、氧化壓力上升與血管張力素路徑等導致局部血管收縮 (vasoconstriction)，顯示腎臟血流變化也是熱危害的潛在生理指標，故根據過去文獻嘗試以超音波觀察是否有預期的腎臟血流阻力 (Renal resistive index, RRI) 上升現象。<sup>86 103</sup> 我們也嘗試以穿戴式裝置測量心律變異度 (HRV)，記錄交感與副交感神經系統參數，如高頻 (HF)、低頻 (LF) 與 LF/HF 比值，作為交感神經活動的非侵入性測量指標。

相較於氣候暖化受到的重視，過去文獻較少探討環境低溫如何影響腎功能。同樣，我們也根據過去在基礎實驗發現的冷危害相關路徑進行驗證（圖十），包括前述的交感神經活性、與冷暴露和氧化壓力相關的 CIRBP 等。而腎臟傷害除了以尿液常規檢查和腎絲球過濾率評估，也包括其他腎間質小管損傷指標，例如尿液 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)、尿中微白蛋白、嗜中性白血球明膠相關性脂質運載蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 等。<sup>104</sup>

## 環境溫度暴露評估

由於環境非理想溫度的暴露強度需要同時考慮氣溫、濕度、風速、日照輻射等條件，研究中將採用溫度與熱指數（heat index），測量儀器 Edimax AI-1001W V3 AirBox 由台大公共衛生學院環境與職業健康科學研究所提供。居家熱暴露測量將採用參與者白天時間最長時身處之房間作為測定地點，離室內設備至少 1 公尺，離牆角 0.5 公尺，並且不靠近走道或門口。儀器置放高度與病人躺床時高度相同（較接近病人的呼吸區）。<sup>105</sup>

熱指數（Heat Index, HI）的公式為<sup>106</sup>：

$$HI = c_1 + c_2T + c_3R + c_4TR + c_5T^2 + c_6R^2 + c_7T^2R + c_8TR^2 + c_9T^2R^2$$

變數說明：

T 為乾球溫度（dry-bulb temperature），單位為攝氏度。

R 為相對濕度（relative humidity），取值範圍為 0 至 100 (%)。

其中參數的值為：

$$c_1 = -8.78469475556, c_2 = 1.61139411, c_3 = 2.33854883889, c_4 = -0.14611605,$$

$$c_5 = -0.012308094, c_6 = -0.0164248277778, c_7 = 2.211732 \times 10^{-3},$$

$$c_8 = 7.2546 \times 10^{-4}, c_9 = -3.582 \times 10^{-6}$$

測量方式：由於需探討環境熱暴露與多重慢性疾病進展的關聯性，因此追蹤時間長達 6 個月以上，橫跨較冷和較熱的季節，並且計算累積暴露，持續監測（continuous monitoring）是最合適的方式。

## 統計分析

在描述性分析中，我們總結研究參與者特徵，包括年齡、性別、教育程度、生活習慣因素、熱適應行為、收案時估計腎絲球過濾率、慢性共病症等。連續變數以平均值和標準差呈現，而分類變數以觀察數和百分比呈現。

**配對 T 檢驗（Paired T-Test）**：為比較 case window 和 control window 內環境暴露的差異，我們使用配對 T 檢驗（Paired T-Test）。分析分為冷季（11 月至 4 月）和暖季（5 月至 10 月），以探討季節效應的差異。

**廣義估計方程（GEE, Generalized Estimating Equations）**：為進一步估計環境暴露與 pKI 事件之間的關聯，我們採用廣義估計方程（GEE）分析。GEE 適用於病例交叉設計中的重複測量數據，能有效處理同一患者內多次觀測的相關性。模型設定如下：

- 依變數（Y）：pKI 事件（二元變數，1 表示 case period，0 表示 control period）。
- 主要共變數（X）：環境暴露變數包括每日平均、最高、最低溫度，以及每日平均、



最高、最低熱指數等（每次分析擇一），這些變數在 case 和 control window 內逐日記錄。

- 模型擬合方程式： $Y \sim X$ ，以參與者作為分組變數，控制患者內觀測的相關性。
- 分佈族（Family）：二項分佈（Binomial）。
- 工作相關結構（Working correlation structure）：可交換（Exchangeable）或自迴歸（Autoregressive），以配適度較佳者為主。
- 分析分為全年、冷季（11 月至 4 月）、和暖季（5 月至 10 月），以探討季節效應的差異。統計分析軟體使用 Python 的 statsmodels 套件。<sup>107</sup>

## 研究結果

### 描述性統計

本研究共招募 32 名研究參與者，其中男性 18 名（56%），女性 14 名（44%）。受試者年齡中位數為 79.9 歲，四分位距為 18.4 年，接近半數病人年齡超過 80 歲。在家庭照顧結構方面，受測者的主要照顧者以配偶（21.9%）和兒女媳婿（53.1%）為主。在接受居家醫療照顧前（生活自理能力受限以前）的生活習慣方面，有八分之一參與者（12.5%）經常喝酒，四分之一（25%）有抽菸習慣，四成（40.6%）沒有運動習慣。研究參與者來自各行各業，在工作類別方面並沒有特別集中於單一產業。過去疾病史方面，近八成（78.1%）有高血壓，近六成（59.4%）有糖尿病，近兩成（18.8%）有高血脂，15.6% 診斷有慢性腎臟病，近六成（59.4%）有腦血管病變（如中風）；而腦中風診斷也是造成多數病友行動不便而接受居家醫療照顧的主因。詳細族群特徵描述於表格（表 十九）。

### 病例期間與對照期間之比較

研究期間共有 189 次腎功能檢驗記錄，其中有 69 件符合 pKI 定義，累積發生率（incidence proportion）為 36.5%。病例的累積發生率在四季分佈如下：春季（3–5 月）為 39.7%，夏季（6–8 月）為 36.1%，秋季（9–11 月）為 37.5%，冬季（12–2 月）為 30.8%，顯示春季與秋季的 pKI 事件比例略高。

表 二十顯示比較病例期間與對照期間之各項臨床與實驗室指標差異。在腎功能相關指標中，血清肌酸酐和其估計腎絲球過濾率（creatinine-based eGFR）在病例期間顯著高於對照期間 ( $P < 0.001$ )，而基於胱蛋白 C 之估計腎絲球過濾率（cystatin C-based eGFR）亦顯

示出顯著差異 ( $P = 0.030$ )。然而，腎損傷路徑相關指標與早期腎損傷與氧化壓力指標如尿液 KIM-1 和 NGAL 未顯示顯著差異。腎間動脈阻力指數 (renal resistive index) 雖有差異趨勢，但未達統計顯著性 ( $P = 0.077$ )。值得注意的是，心律變異度分析 (heart rate variability analysis) 顯示低頻/高頻比 (HRV low to high frequency ratio) 在病例期間顯著升高 ( $P = 0.008$ )，可能反映交感神經活性增強。

表二十一探討了室內環境溫度在病例期間與對照期間之差異。結果顯示，環境溫度各項指標在病例期間與對照期間的均值差異均不顯著，但大致呈現下降趨勢，其中日溫差 (daily temperature range) 與熱指數日差 (daily heat index range) 降低趨勢較明顯，但皆未達統計顯著水準。

### 疑似腎損傷的相關危險因子分析

表二十二顯示各項臨床與實驗室指標對 pKI 的影響。結果顯示，早期腎損傷指標如尿液 NGAL 有顯著相關性 (勝算比為 1.0008，95% 信賴區間為 1.0001–1.0015， $P$  值為 0.036)。血清和肽素 (copeptin) 的顯著相關性顯示 pKI 可能與抗利尿激素路徑有關。低頻/高頻比 (HRV low to high frequency ratio) 與 pKI 顯著相關 (勝算比為 2.11，95% 信賴區間為 1.11–4.01， $P$  值為 0.022)，顯示 pKI 風險可能與交感神經活性增強有關。

為探討環境溫度對 pKI 的影響及其滯後效應 (lagged effect)，本研究採用廣義估計方程 (GEE) 分析室內環境溫度的單一滯後 (single lag) 與累積滯後 (cumulative lag) 效應。圖十四 A 展示室內環境溫度日均溫對 pKI 事件的勝算比在單一滯後與累積滯後的變化。結果顯示在單日滯後效應並不顯著；而在累積滯後 20 日以上 (lag0\_20) 的效應整體呈現小於 1 的勝算比，即溫度下降對應 pKI 風險上升的趨勢，但是未達統計顯著性。進一步以冷暖季作分組分析，發現在相對溫度較低的月分 (11-4 月)，環境溫度的累積滯後在 25 日以上 (lag0\_25) 開始有顯著效應 (勝算比為 0.996，95% 信賴區間為 0.992–0.999)，顯示低溫對應 pKI 風險上升 (圖十四 B)。在相對溫度較高的月分 (5-10 月)，則未發現有顯著的單日或累積滯後效應 (圖十四 C)。



## 討論

本研究探討室內環境溫度與居家高齡衰弱族群腎功能下降的關聯性，並聚焦於環境高溫與低溫對疑似腎損傷（pKI）的滯後效應，以及相關生物指標的變化。在相對寒冷的月份（11月至4月），環境低溫對pKI風險的累積滯後效應在25日以上達到顯著效應（勝算比為0.996，95%信賴區間為0.992–0.999）；相較之下，在較為炎熱的月份，環境高溫對於pKI卻未有顯著效應。這些發現顯示低溫對高齡衰弱族群腎損傷風險的影響可能更為明顯。

### 環境高溫的滯後效應

關於環境高溫相關的腎臟病，過去學者曾提出反覆無症狀急性腎損傷（recurrent asymptomatic AKI）逐漸發展為CKDu的假說路徑，相較於有明確症狀與原因的急性腎損傷（symptomatic AKI），後者可能隨時間進展為急性腎臟病（AKD）以及慢性腎臟病（CKD）。<sup>6</sup> 國內相關流行病學研究已有文獻支持環境高溫與整體族群腎臟危害的關聯性。<sup>108 109 51</sup> 這些研究主要根據急診或者住院就診資料來驗證論點。例如Zafirah等人透過2005–2016台灣都市地區的急診就診與氣候數據，發現熱壓力與因慢性腎臟病而到急診就醫的次數有顯著正相關，累積滯後效應為0–7天。<sup>51</sup> 國外研究也大多聚焦於急性事件，例如心血管疾病的死亡或住院，通常在熱浪後0–1至0–3天的滯後時間內發生。<sup>48</sup> 在紐約州進行的一項病例交叉對照研究發現，溫度每上升1°C，急性腎衰竭的風險在0至7天的滯後時間內增加。<sup>50</sup> 關於環境溫度對慢性腎臟病的長期影響研究相對較少。Hansson等學者在尼加拉瓜的甘蔗工人中進行觀察性世代研究，發現收穫季節（11月至4月）的高工作負荷可能導致腎損傷，這項發現也支持前述反覆無症狀急性腎損傷隨時間演變為慢性腎臟病，因此觀察到環境溫度對腎臟損傷的長期滯後效應。我們的過去研究也發現較長的滯後效應。根據彰化社區整合篩檢計畫（CHCIS）的研究資料，我們發現熱暴露在1至9個月前的平均環境溫度與慢性腎臟病風險有顯著相關，特別是在累積滯後9個月時風險最高（勝算比為1.22，95%信賴區間為1.09–1.37）。<sup>12</sup> 根據全國性成人健檢資料研究，我們也發現環境溫度在累積滯後0至12個月時，與慢性腎臟病風險增加相關。

然而，在居家高齡衰弱者的研究資料中，我們卻發現環境高溫對pKI的影響並未顯著。高溫效應不顯著的原因可能與以下因素有關。首先，研究參與者大多時間待在室內，較少外出暴露於高溫環境，也不會在室外高溫下進行中強度身體活動，因此熱壓力的暴露程度較低。其次，根據本研究資料，參與者室內環境溫度範圍在15–32°C之間，相較於室外高溫

(例如台灣夏季常超過 35°C)，室內溫度的波動較小，且高溫極端值較低，可能不足以引發顯著的熱壓力效應。



## 環境低溫的滯後效應

環境低溫對腎功能的影響較少被過去文獻探討。GBD 2019 (全球疾病負擔研究) 指出，高溫和低溫都會增加慢性腎臟病的疾病負擔，例如標準化死亡率與殘疾率，但對於腎臟病的發生風險則無進一步探討。<sup>110</sup> 近期韓國一項研究利用首爾某醫院臨床資料庫，分析室外體感溫度對慢性疾病患者（如糖尿病、高血壓、慢性腎臟病）之腎功能變化關聯性以及短期滯後效應（0-5 天），僅發現低溫與腎功能下降有相關趨勢，但未達統計顯著。<sup>111</sup> 這顯示過去研究中對於環境低溫對腎臟損傷的亞急性或長期滯後效應的探討相對有限。關於低溫效應之流行病學證據缺乏的可能原因，一方面是由於全球暖化議題使高溫效應備受關注，而低溫的慢性影響難以觀察，故研究資源投入相對較少；另一方面是對於脆弱族群的長期追蹤相對困難，針對受限於居家環境的老年人必須以室內環境溫度的監測方能達到合適的暴露評估。

我們在本研究中針對居家高齡衰弱族群，採用室內溫濕度監測設備對居家環境溫度進行連續監測，發現低溫在相對寒冷月份對 pKI 的累積滯後效應。這一結果突顯低溫對高齡衰弱族群腎功能的亞急性影響，並且是過去文獻鮮少探討的新發現。鑑於此為首次觀察到的低溫滯後效應證據，應審慎解釋，並需更多研究資料進一步驗證，以確認其穩健性及普遍性。

## 環境非理想溫度對急性健康事件與腎損傷之潛在影響

過去研究指出環境高溫或低溫可能在老年族群增加急性健康事件，包括肺炎、呼吸道感染、泌尿道感染、心血管事件等罹病率；而這些急性事件也可能進一步增加急性腎損傷風險。Bunker 等學者彙整全球超過 1200 萬筆高齡個案資料進行統合分析，發現氣溫每下降 1°C，呼吸道疾病之就醫風險上升（如肺炎增加 6.89%，95% 信賴區間為 1.20–12.99）。該研究亦指出，低溫與高溫皆可能提高老年族群心血管、代謝、泌尿與感染性疾病的發生率。<sup>48</sup> 為進一步急性健康事件是否影響本研究所觀察之 pKI 風險，我們於每次醫訪時回顧病人是否有急性事件住院紀錄。於全年資料中共有 5 例急性事件住院發生於醫訪採檢 30 天內，其中 3 例發生於病例期間、2 例為對照期間（研究設計見圖 十三）。根據 GEE 模型分析結果顯示，急性住院事件對 pKI 發生的勝算比為 1.66 (95% 信賴區間為 0.19–14.83，P 值為

0.65），未達統計顯著。進一步區分冷季與暖季中急性住院事件數目分別僅為 2 與 3 例，因樣本數過少無法分組分析。儘管此分析中未觀察到急性事件對 pKI 有顯著影響，但考量致病機轉，若病人因急性感染住院期間伴隨急性腎損傷且出院時尚未恢復，可能在居家受檢時符合 pKI 定義。因此應於後續前瞻性研究中擴大樣本數並延長追蹤期間，進一步將急性事件納入分析，作為可能的中介變項，以釐清其對腎功能變化的潛在影響。

## 疑似腎損傷的定義

在本研究中，我們針對居家高齡衰弱族群，透過醫療團隊每 1 至 3 個月監測腎功能（每月指尖血檢測肌酸酐、每 3 個月抽血檢驗），觀察到亞急性的顯著腎功能下降事件。這些事件不符合 AKI ( $\leq 7$  天) 或 CKD ( $>90$  天) 的時間定義，而 AKD (7 天至 3 個月) 的臨床診斷需仰賴多次檢驗確認（例如基準值與 1 週內排除 AKI、1 週至 3 個月追蹤腎功能有顯著下降），在訪視頻率受限的居家醫療情境下難以實現。因此，我們採用簡化操作型定義，稱此類事件為「疑似腎損傷」（possible kidney injury, pKI）。主要定義（case definition）與替代定義-2（alternative definition-2）參考 KDIGO 指引中的腎功能快速惡化定義，分別根據血清肌酸酐或胱蛋白 C 對比前次檢驗，計算 eGFR 年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$  視為 pKI 事件。<sup>24</sup> 這兩種定義的分析結果一致，均顯示環境低溫在累積滯後 25 日以上與 pKI 風險的顯著關聯（圖 十四、圖 十六）。在替代定義-1（alternative definition-1）採用血清肌酸酐上升  $0.3 \text{ mg/dL}$  以上視為 pKI 事件，分析結果呈相似趨勢，但因事件數較少（189 次檢驗中僅 18 次事件），在高溫與低溫情境下均未觀察到顯著效應（圖 十五）。這些結果驗證了 pKI 定義在小規模研究的適用性，並突顯環境低溫對高齡衰弱族群腎功能的潛在影響，為後續腎損傷機制研究提供重要線索。

## 疑似腎損傷與相關生物指標變化

本研究進一步觀察到 pKI 事件伴隨多項生物指標的顯著變化，例如血清和肽素（copeptin）與尿液 NGAL 濃度上升，以及心律變異度低頻/高頻比（LF/HF）的增加；這些變化分別反映了抗利尿激素路徑、早期腎小管間質性損傷、及交感神經活性增強的作用，顯示其在低溫相關腎損傷中的潛在病生理機轉。由於本研究收案人數較少，樣本規模限制了使用結構方程模型（SEM）等統計方法進行路徑分析的可能性，無法進一步驗證環境低溫是否透過抗利尿激素路徑或腎交感神經活性直接影響腎功能。然而，這些生物指標的變化與低溫

暴露的長期滯後效應一致，提供了低溫相關腎損傷的初步證據，特別是在高齡衰弱族群中。本研究的發現支持環境低溫與老衰族群的腎功能下降具顯著關聯的假說，並且提供可能的生物學基礎。

近年來針對腎損傷相關生物指標的研究中，已有多項尿液或血液生物指標被認為能夠預測急性腎損傷。正向預測因子（即危險因子）包括尿液 NGAL、Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) 與 IGF-binding protein-7 (IGFBP7) 等細胞週期停滯指標、C-C motif chemokine ligand 14 (CCL14) 等；<sup>112 113</sup> 另一方面，部分生物指標與急性腎損傷呈現負向相關（即保護因子），可望用於識別具恢復潛力的病人。學者透過蛋白質體研究發現，腎功能恢復者的尿液中 C-X-C motif chemokine ligand 11 (CXCL11)、C-X-C motif chemokine 2/C-X-C motif chemokine 3 (CXCL2/CXCL3)、Cluster of Differentiation 86 (CD86)、wnt-7a 蛋白、platelet-derived growth factor C (PDGF-C)、ghrelin、survivin、Epidermal Growth Factor (EGF)、neuregulin-1 等表現量較高，顯示特定免疫調節與再生相關路徑可能與腎修復能力有關。<sup>114</sup> 一項針對 85 位急性腎損傷患者的前瞻性觀察性研究發現，GM2 activator protein (GM2AP) 與 tail-less complex polypeptide-1 eta subunit (TCP1-eta) 的尿液濃度組合可預測腎損傷恢復機率。<sup>115</sup> 這些生物指標若能進一步應用於居家醫療場域，將有助於早期識別高齡衰弱族群的腎損傷是否具可逆性。未來若能結合生物指標與腎功能定點照護檢驗 (Point of Care Testing, POCT)，有望提升高齡衰弱族群腎功能惡化的早期偵測與個人化介入策略。

## 研究限制

本研究存在若干限制。首先，做為一個以居家高齡衰弱者為主體的先鋒研究 (pilot study)，樣本規模較小，可能影響統計檢定力，結果穩定性可能受限。其次，追蹤時間為 6 個月，相對較短，無法觀察腎功能的長期變化趨勢，特別是慢性腎臟病的發展通常需要數年追蹤。第三，病例交叉對照設計雖能有效控制個體干擾因素，但不適合探討長期效應，也無法直接推論因果關係，且因樣本數限制，未能以結構方程模型等進階統計方法驗證低溫與腎損傷的病生理機轉路徑。第四，抽血時序的限制可能引入資訊偏誤 (information bias)。本研究每位參與者接受 3 次抽血檢驗 (肌酸酐與胱蛋白 C) 及每月接受指尖血檢測肌酸酐，但 pKI 的操作型定義需與前次檢驗數據比較，導致首次抽血無法成為病例事件。為克服此限制，我們根據參與者在院內門診與住院資料收集了參與者進入研究前一年內的腎功能檢驗數

據作為基準參考，但病歷數據的檢驗時間至研究收案後首次抽血檢驗間隔較長，可能影響比較的精確性。第五，本研究未收集足夠飲食或飲品攝取資訊，無法進一步探討如高果糖飲料、腸道微生物組等腎腸軸（kidney-gut axis）相關機轉對溫度相關腎損傷的中介角色，此為一值得未來研究探討之方向。最後，本研究的參與者皆為新竹台大分院的居家醫療患者，與全國其他地區的高齡衰弱者相比，可能存在差異。新竹台大分院作為醫學中心，其居家醫療團隊提供的醫療資源相對充足，可能影響研究的代表性；新竹地區居民的教育程度與社會經濟資源可能高於都市化程度較低的鄉鎮，後者對環境溫度危害調適行為可能較差。因此，本研究結果的推廣性需進一步驗證，建議在不同醫療資源與氣候環境的地區重複研究。

## 小結

本研究首次發現，環境低溫對居家高齡衰弱族群的疑似腎損傷具有顯著關聯，其累積滯後效應在 25 日以上，而高溫效應不顯著。此結果突顯低溫對該族群腎功能的潛在威脅，並通過血清和肽素（copeptin）、尿液 NGAL 及心律變異度低頻/高頻比（LF/HF）的變化提供了初步的危害機轉證據。在全球暖化背景下，環境低溫的健康風險常被忽視，本研究強調其在脆弱族群中的重要性，並為冬季腎功能監測及低溫防護措施提供科學根據。未來研究應擴大樣本規模、延長追蹤時間，並在不同地區進行收案，以驗證結果的穩健性與普遍性。同時，應進一步探討低溫對腎功能的具體生理機制，例如抗利尿激素及腎交感神經活性的作用，作為後續發展應對策略的科學基礎。

表十九、研究族群特徵

族群特徵		觀察數	(百分比)
年齡	中位數（四分位距）：79.9 (18.4)	-	-
性別	男性	18	56.3%
	女性	14	43.8%
主要照顧者（家人）	配偶	7	21.9%
	兒女媳婿	17	53.1%
	父母/公婆/岳父母	1	3.1%
	其他	7	21.9%
病前喝酒習慣	不喝酒	22	68.8%
	偶爾喝酒	6	18.8%
	經常喝酒（幾乎每天）	4	12.5%
病前抽菸習慣	不抽菸	24	75.0%
	朋友敬菸或應酬才抽菸	3	9.4%
	平均一天約抽一包菸	2	6.3%
	平均一天抽超過一包菸	3	9.4%
病前運動習慣	沒有	13	40.6%
	有，但未達每週 150 分鐘以上 (2.5 小時)	11	34.4%
	有，達每週 150 分鐘以上 (2.5 小時)	8	25.0%
工作產業類別	農林漁牧業	1	3.1%
	批發及零售業	1	3.1%
	住宿及餐飲業	1	3.1%
	運輸/倉儲及通信業	2	6.3%
	金融及保險業	1	3.1%
	家管（家庭主婦/主夫）	8	25.0%
	教育服務業	3	9.4%
	其他服務業	1	3.1%
	自由業	1	3.1%
	其他	13	40.6%
過去病史	高血壓	25	78.1%
	糖尿病	19	59.4%
	高血脂	6	18.8%
	腎臟病	5	15.6%
	高尿酸/痛風等疾病	5	15.6%
	缺血性心臟病（如心肌梗塞病史等）	3	9.4%
	心衰竭	8	25.0%
	腦血管病變（如中風）	19	59.4%
	慢性肝炎（如 B 型肝炎等）	3	9.4%
	長期使用利尿劑	1	3.1%
	長期治療甲狀腺亢進	1	3.1%
	以上皆無	4	12.5%

家族病史	高血壓	21	65.6%
	糖尿病	9	28.1%
	高血脂	6	18.8%
	腎臟病	2	6.3%
	高尿酸/痛風等疾病	6	18.8%
	缺血性心臟病（如心肌梗塞病史等）	4	12.5%
	心衰竭	1	3.1%
	腦血管病變（如中風）	5	15.6%
	慢性肝炎（如B型肝炎等）	2	6.3%
	以上皆無	6	18.8%

表二十、病例期間與對照期間之臨床與實驗室指標

	病例期間 Mean (SD)	對照期間 Mean (SD)	P-Value #
<b>腎功能</b>			
血清肌酸酐 (creatinine, mg/dL)	1.19 (0.65)	1.01 (0.53)	<0.001 ***
估計腎絲球過濾率 (creatinine-based eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	63.49 (27.87)	70.45 (26.72)	<0.001 ***
血清胱蛋白 C (cystatin C, mg/L)	1.88 (0.74)	1.82 (0.71)	0.154
估計腎絲球過濾率 (cystatin C-based eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	36.75 (17.43)	39.13 (19.44)	0.030*
<b>腎損傷路徑相關指標</b>			
尿酸 (uric acid, mg/dL)	5.92 (1.01)	5.78 (1.19)	0.306
尿液微白蛋白/肌酸酐比 (urinary microalbumin to creatinine ratio, mg/g)	425.08 (1473.30)	369.94 (1148.18)	0.527
尿液尿酸/肌酸酐比 (urinary uric acid to creatinine ratio, mg/mg)	0.54 (0.22)	0.49 (0.26)	0.255
血清和肽素 (copeptin, pg/mL)	2068.61 (5252.60)	585.37 (1053.67)	0.351
<b>早期腎損傷與氧化壓力指標</b>			
尿液 KIM-1 (urinary KIM-1, pg/mL)	372.45 (251.85)	333.88 (177.97)	0.277
血清冷休克蛋白 (CIRBP, pg/mL)	702.97 (231.48)	643.29 (274.72)	0.223
尿液熱休克蛋白 70 (urinary HSP70, pg/mL)	1.10 (1.75)	0.49 (0.35)	0.34
尿液嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白 (urinary NGAL, pg/mL)	3687.77 (533.85)	3654.56 (471.52)	0.716
<b>心律變異度分析</b>			
心率變異度 (heart rate variability by SDNN, ms)	57.66 (35.10)	49.91 (27.28)	0.446
低頻/高頻比 (HRV low to high frequency ratio)	1.53 (1.13)	0.72 (0.44)	0.008* *
<b>腎臟動脈阻力</b>			
平均腎間動脈阻力指數 (average renal resistive index)	0.72 (0.07)	0.70 (0.06)	0.077

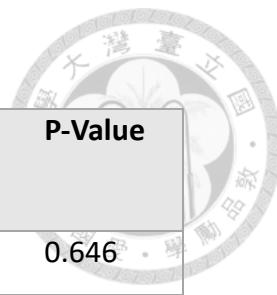
#配對 t 檢定 (paired t-test)

\*P &lt; 0.05 , \*\*P &lt; 0.01 , \*\*\*P &lt; 0.001 。

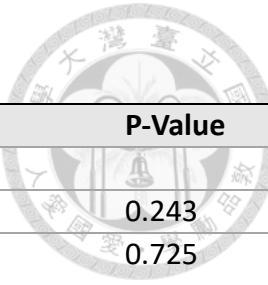
數據以平均值（標準差）呈現。

表 二十一、病例期間與對照期間之室內環境溫度比較

室內環境溫度	病例期間 Mean (SD)	對照期間 Mean (SD)	P-Value
日高溫 (daily max temperature, °C)	26.53 (3.26)	26.78 (3.21)	0.646
日低溫 (daily min temperature, °C)	24.38 (3.11)	24.59 (2.88)	0.677
日均溫 (daily mean temperature, °C)	25.51 (3.07)	25.73 (3.08)	0.668
日溫差 (daily temperature range, °C)	2.13 (1.11)	2.45 (1.22)	0.199
日高熱指數 (daily max heat index, °C)	29.81 (4.56)	30.33 (3.96)	0.602
日低熱指數 (daily min heat index, °C)	26.55 (2.87)	26.53 (2.25)	0.977
日均熱指數 (daily mean heat index, °C)	28.05 (3.35)	28.35 (3.14)	0.695
熱指數日差 (daily heat index range, °C)	3.38 (2.70)	4.21 (2.30)	0.195



表二十二、疑似腎損傷發生與相關生物指標的關聯性



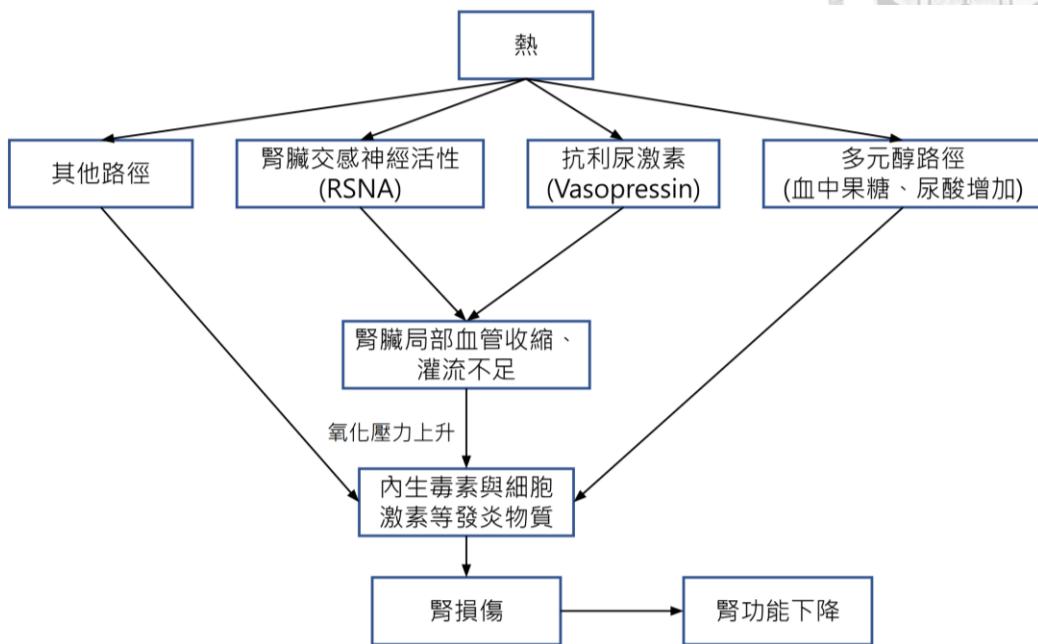
	勝算比 (Odds Ratio)	95% CI	P-Value
<b>1. 腎損傷路徑相關指標</b>			
尿酸 (uric acid, mg/dL)	1.22	0.88 – 1.69	0.243
尿液尿酸/肌酸酐比 (urinary uric acid to creatinine ratio, mg/mg)	0.76	0.17 – 3.42	0.725
血清和肽素 (copeptin, pg/mL)	1.0001	1.0001 – 1.0002	<0.001***
血清冷休克蛋白 (CIRBP, pg/mL)	0.9996	0.9983 – 1.0009	0.54
尿液熱休克蛋白 70 (urinary HSP70, pg/mL)	1.10	1.00 – 1.20	0.051
<b>2. 早期腎損傷與氧化壓力指標</b>			
尿液 KIM-1 (urinary KIM-1, pg/mL)	1.0002	0.9986 – 1.0018	0.822
尿液白蛋白/肌酸酐比 (urinary albumin to creatinine ratio, mg/g)	1.0001	1.0000 – 1.0002	0.053
尿液嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白 (urinary NGAL, pg/mL)	1.0008	1.0001 – 1.0015	0.036*
<b>3. 心律變異度分析</b>			
心率變異度 (heart rate variability by SDNN, ms)	1.01	1.00 – 1.02	0.254
低頻/高頻比 (HRV low to high frequency ratio)	2.11 (0.48)	1.11 – 4.01	0.022*
<b>4. 腎臟動脈阻力</b>			
平均腎間動脈阻力指數 (average renal resistive index)	0.29 (0.20)	0.00 – 41.76	0.628

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001。

數據以勝算比（標準誤差）呈現，95%信賴區間以上下限表示。



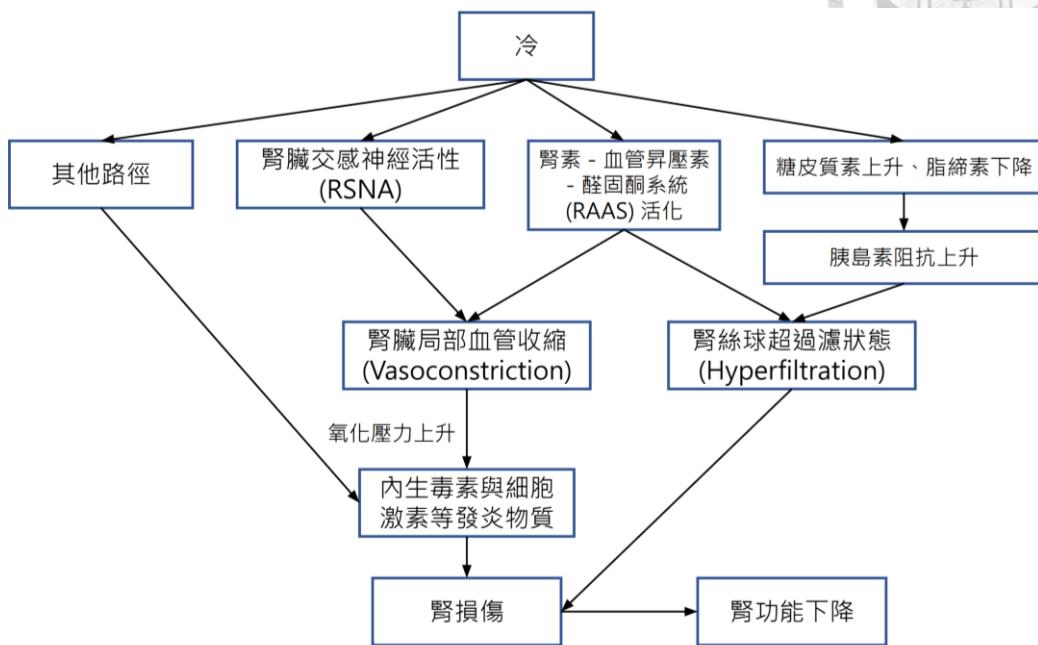
圖 九、與環境高溫相關的腎損傷機轉



過去研究基於基礎實驗建立的熱壓力腎損傷機轉簡化模型，包括腎臟交感神經活性（Renal sympathetic nerve activity, RSNA）、抗利尿激素（Vasopressin）路徑、多元醇（Polyol）路徑，及其他代謝機轉造成相關氧化壓力與發炎指標上升等。



圖十、與環境低溫相關的腎損傷機轉



過去研究基於基礎實驗建立的冷壓力腎損傷機轉簡化模型，包括腎臟交感神經活性（RSNA）、腎素-血管張力素-醛固酮系統（RAAS）的活化、胰島素阻抗增加，及其他代謝機轉造成相關氧化壓力與發炎物質濃度上升等。



圖 十一、居家高齡衰弱者研究收案流程示意圖

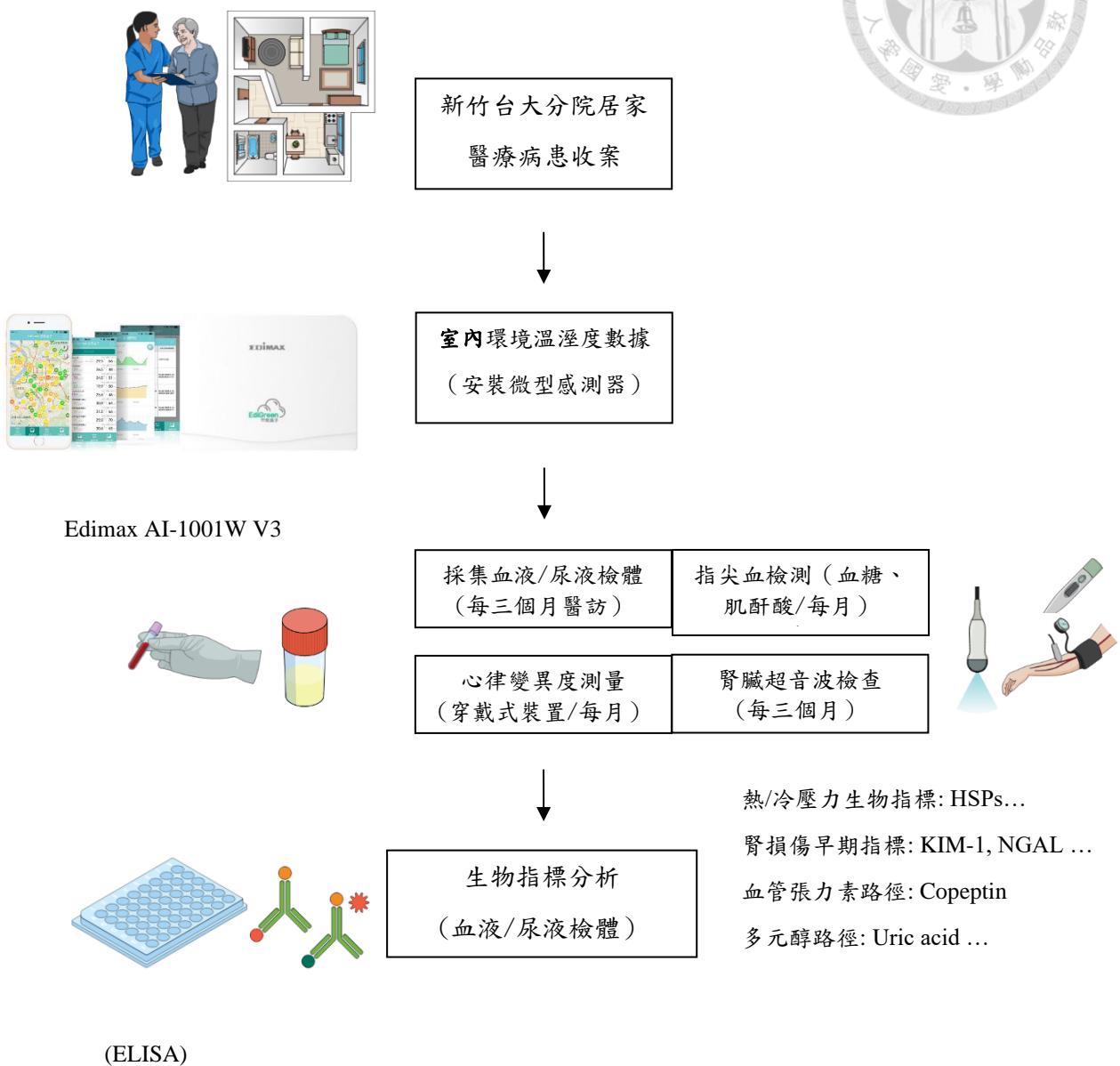
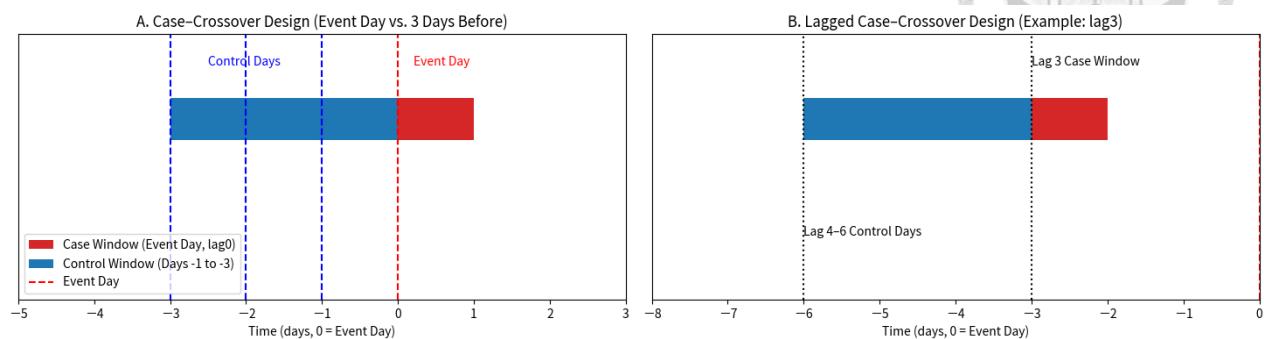


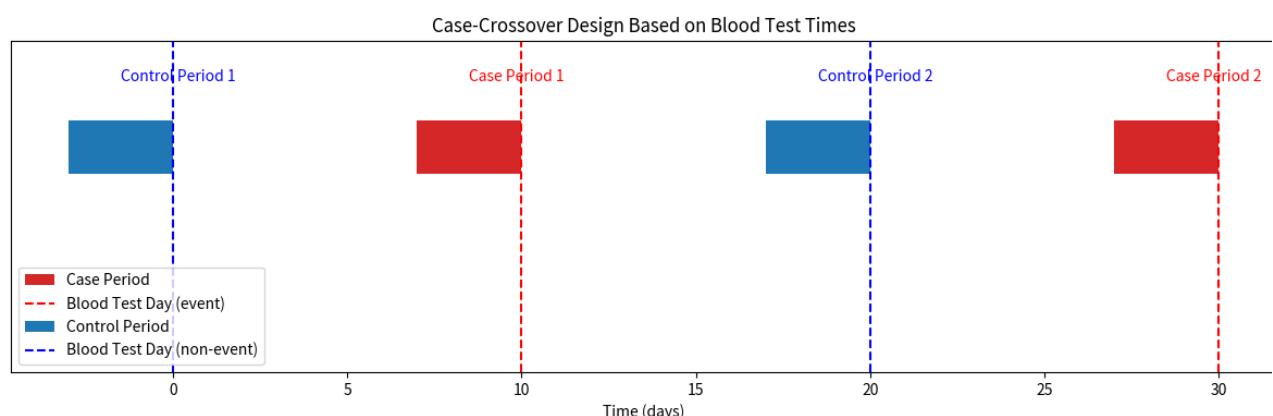


圖 十二、為驗證環境溫度滯後效應之病例交叉對照設計



本圖為病例交叉對照設計的示意圖，病例期間 (case period) 定義為發生疑似腎損傷 (possible kidney injury, pKI) 的當天，而對照期間則為發生事件前 1-3 天為對應時間窗口。子圖 A 展示原始病例交叉對照設計，比較發生事件日 (lag 0) 與前 1-3 天的環境溫度暴露；子圖 B 展示滯後分析，通過平移觀察窗口（以 lag 3 為例）探討滯後效應。

圖 十三、基於腎功能檢驗時間之病例交叉對照設計

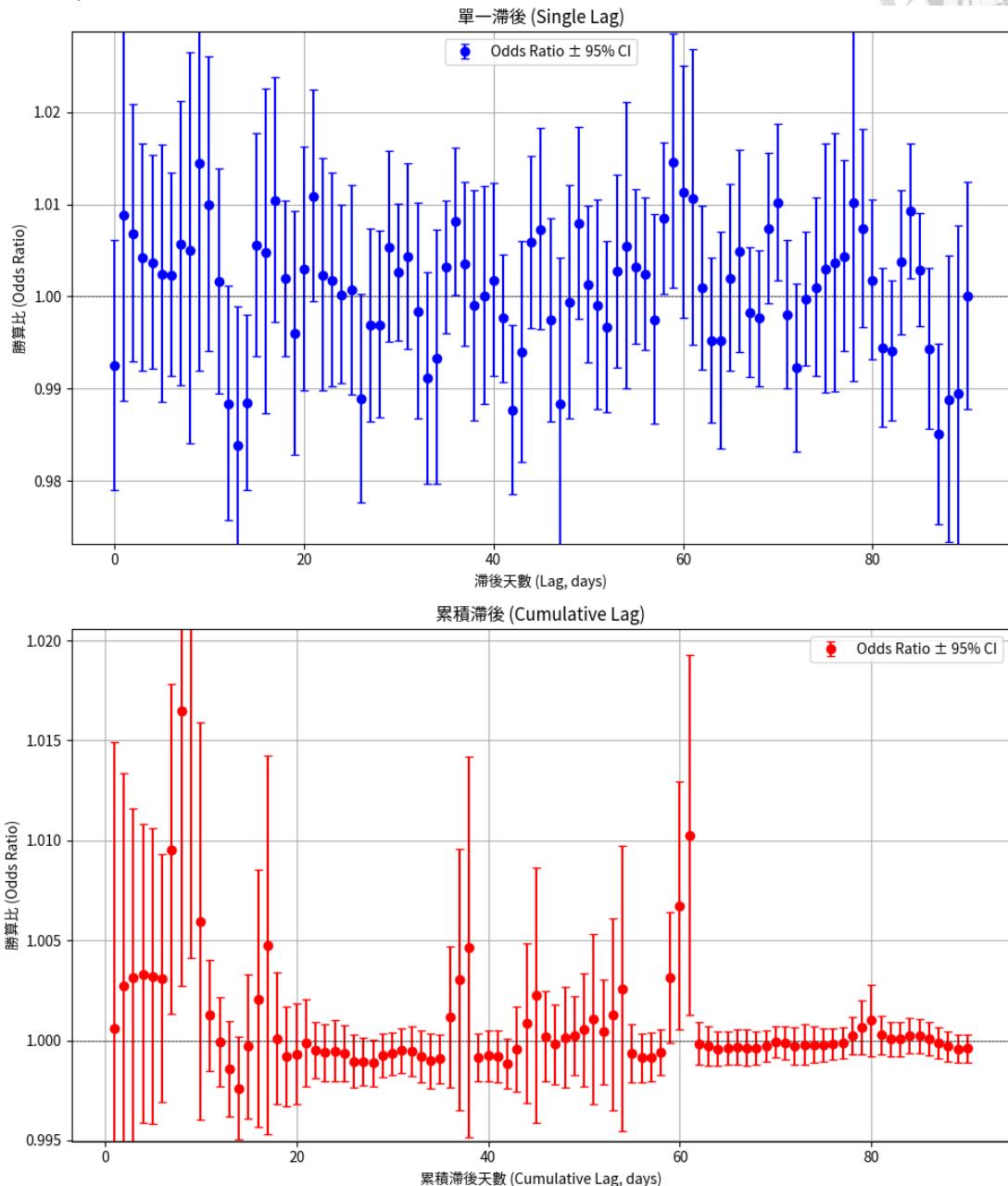


本圖顯示基於腎功能檢驗的病例交叉對照設計。病例期間 (case period) 定義為抽血檢驗結果符合事件定義的對應時間窗口，而對照期間 (control period) 則為抽血檢驗結果不符合事件定義的對應時間窗口。



圖 十四、疑似腎損傷發生與環境溫度的滯後效應

A. 全年



誤差條圖 A 展示全年季節中日均溫 (Daily Mean Temperature) 對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後 (0-90 日)，下圖顯示累積滯後 (0-90 日)。藍色點 (上圖) 與紅色點 (下圖) 表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

### pKI 定義（參見研究設計）

本研究採用病例交叉對照設計 (case-crossover design) 探討環境溫度對腎損傷事件的關聯性，並且探討相關生物指標變化。此設計以每位參與者作為自身的



對照，比較其在病例期間（case period）與對照期間（control period）的暴露差異，從而控制個體層面的干擾因素（如年齡、性別、慢性疾病等）。

腎損傷事件定義：臨牀上一般會將腎功能惡化的情況區分為急性腎損傷（AKI，≤7 天）和慢性腎臟病（CKD，>90 天）。居家醫療個案的訪視頻率為依臨床情況每 1-3 個月一次，在此期間若發生顯著的腎功能下降，本研究稱之為「疑似腎損傷（possible kidney injury, pKI）」，並參考 KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 慢性腎臟病臨床指引中的腎功能快速惡化（rapid progression）的定義，簡化為以下操作型定義：

**pKI 主要定義 (Case Definition)**：以血清肌酸酐 (creatinine) 推算之腎絲球過濾率 (eGFR) 與前一次檢驗相比之年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。<sup>24</sup> 腎絲球過濾率的計算使用 CKD-EPI 公式，與過去 CKDu 文獻研究方法一致。<sup>23 11</sup>

除了以上的主要病例定義，本研究也採用兩種替代定義作為敏感性分析：

**pKI 替代定義-1**：血清肌酸酐上升  $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ 。<sup>16</sup>

**pKI 替代定義-2**：以胱蛋白 C (Cystatin C) 推算之腎絲球過濾率年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。

### 針對環境溫度暴露的病例交叉對照

為探討環境溫度與 pKI 的關聯性及滯後效應，本研究採用日解析度 (daily resolution) 的病例交叉對照設計，聚焦於 pKI 事件發生前短期環境溫度的暴露差異。（圖 十二）

病例與對照期間定義：

- 病例期間 (case period)：pKI 事件發生日期定義為「病例時間點」，病例期間定義為事件發生當天。
- 對照期間 (control period)：為病例時間點前 1-3 天內的區間。

滯後效應 (lagged effect) 分析：考慮環境溫度的影響可能具有滯後效應，病例與對照觀察窗口根據指定的滯後時間 (lag time, 0 至 90 天) 進行平移，涵蓋相同長度的觀察區間。通過分析不同滯後時間區間的顯著性，探討環境溫度對 pKI 的滯後效應持續時間。



## 針對腎損傷臨床指標的病例交叉對照

為確認 pKI 是否伴隨腎損傷相關臨床指標的顯著變化，而非暫時性腎功能波動，本研究利用腎功能檢驗時間點為基礎，設計病例交叉對照設計分析，比較個案在 pKI 事件發生時與未發生期間的各項臨床與實驗數據變化。（圖 十三）

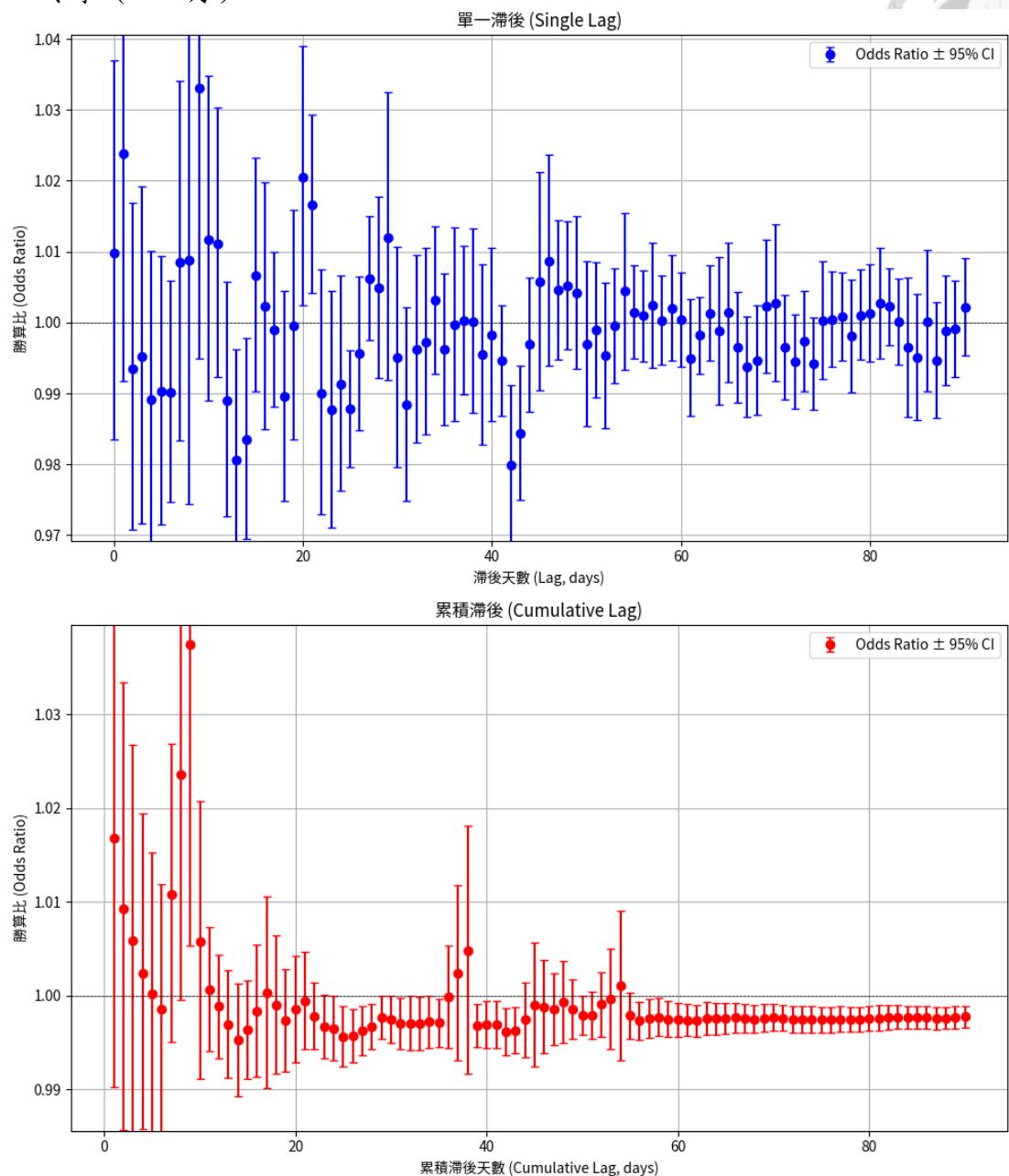
病例與對照期間之定義如下：

- 病例期間（case period）：當腎功能檢驗結果符合 pKI 操作性定義時，該檢驗時間點即視為病例期間，並將當期醫療訪視中所採集之所有臨床與實驗數據歸因於該病例事件。
- 對照期間（control period）：自同參與者最近一次腎功能檢驗結果未符合 pKI 定義之時間點作為對照期間，並將該期醫療訪視所蒐集的臨床與實驗資料視為對照參考。

臨床指標資料特性說明：由於相關數據來自醫療訪視時定點採檢，並非連續監測，因此病例與對照期間定義以實際檢驗時間為基礎，而非建立於連續性資料之上。

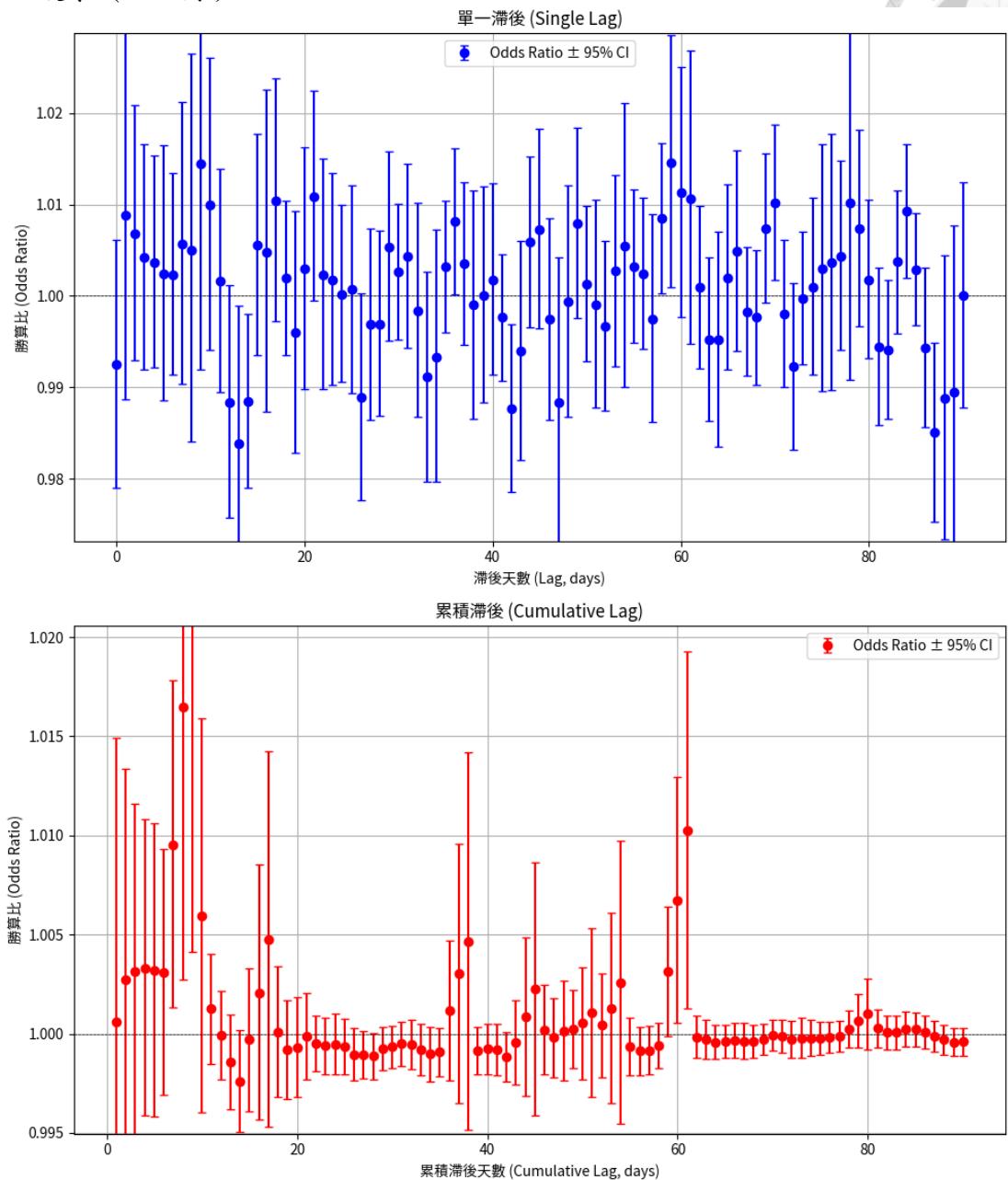
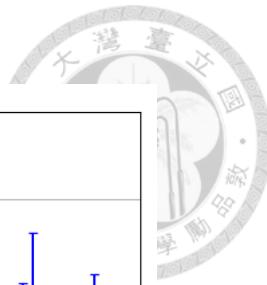
資料收集章節，第 67 頁)：以血清肌酸酐 (creatinine) 使用 CKD-EPI 公式推算之腎絲球過濾率 (eGFR) 與前一次檢驗相比之年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。

## B. 冷季 (11-4 月)



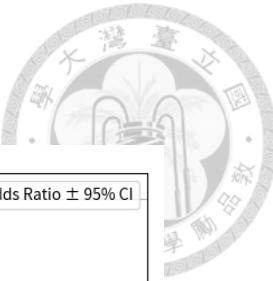
誤差條圖 B 展示寒冷季節中日均溫對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後 (0-90 日)，下圖顯示累積滯後 (0-90 日)。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

### C. 暖季 (5-10 月)

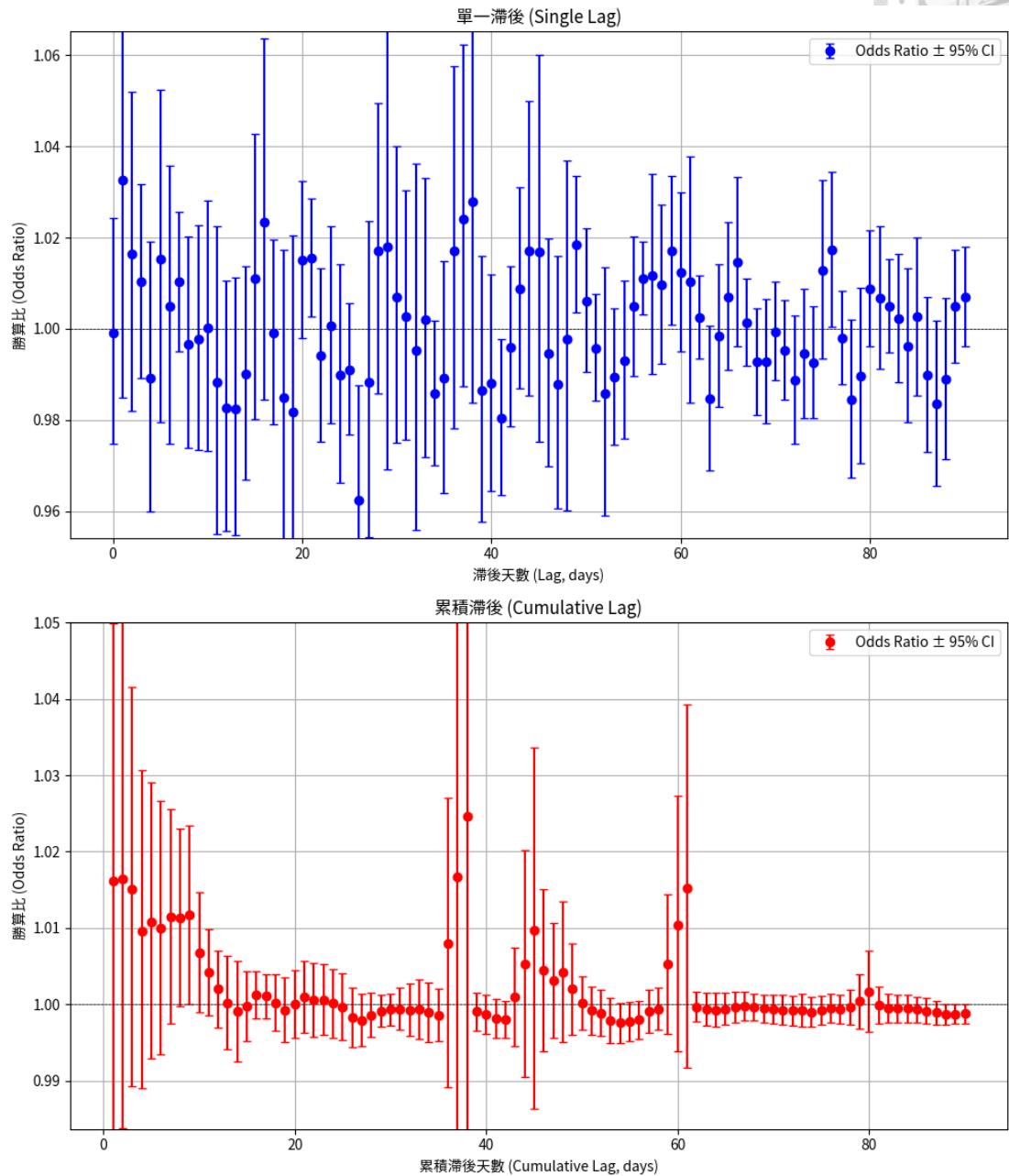


誤差條圖 C 展示溫暖季節中日均溫對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後 (0-90 日) ，下圖顯示累積滯後 (0-90 日) 。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

圖 十五、疑似腎損傷發生與環境溫度的滯後效應（pKI 替代定義-1）



A. 全年



誤差條圖 A 展示全年季節中日均溫（Daily Mean Temperature）對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後（0-90 日），下圖顯示累積滯後（0-90 日）。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

### pKI 替代定義-1（參見研究設計

本研究採用病例交叉對照設計（case-crossover design）探討環境溫度對腎損傷事件的關聯性，並且探討相關生物指標變化。此設計以每位參與者作為自身的



對照，比較其在病例期間（case period）與對照期間（control period）的暴露差異，從而控制個體層面的干擾因素（如年齡、性別、慢性疾病等）。

腎損傷事件定義：臨牀上一般會將腎功能惡化的情況區分為急性腎損傷（AKI，≤7 天）和慢性腎臟病（CKD，>90 天）。居家醫療個案的訪視頻率為依臨床情況每 1-3 個月一次，在此期間若發生顯著的腎功能下降，本研究稱之為「疑似腎損傷（possible kidney injury, pKI）」，並參考 KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 慢性腎臟病臨床指引中的腎功能快速惡化（rapid progression）的定義，簡化為以下操作型定義：

**pKI 主要定義 (Case Definition)**：以血清肌酸酐 (creatinine) 推算之腎絲球過濾率 (eGFR) 與前一次檢驗相比之年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。<sup>24</sup> 腎絲球過濾率的計算使用 CKD-EPI 公式，與過去 CKDu 文獻研究方法一致。<sup>23 11</sup>

除了以上的主要病例定義，本研究也採用兩種替代定義作為敏感性分析：

**pKI 替代定義-1**：血清肌酸酐上升  $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ 。<sup>16</sup>

**pKI 替代定義-2**：以胱蛋白 C (Cystatin C) 推算之腎絲球過濾率年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。

### 針對環境溫度暴露的病例交叉對照

為探討環境溫度與 pKI 的關聯性及滯後效應，本研究採用日解析度 (daily resolution) 的病例交叉對照設計，聚焦於 pKI 事件發生前短期環境溫度的暴露差異。（圖 十二）

病例與對照期間定義：

- 病例期間 (case period)：pKI 事件發生日期定義為「病例時間點」，病例期間定義為事件發生當天。
- 對照期間 (control period)：為病例時間點前 1-3 天內的區間。

滯後效應 (lagged effect) 分析：考慮環境溫度的影響可能具有滯後效應，病例與對照觀察窗口根據指定的滯後時間 (lag time, 0 至 90 天) 進行平移，涵蓋相同長度的觀察區間。通過分析不同滯後時間區間的顯著性，探討環境溫度對 pKI 的滯後效應持續時間。



## 針對腎損傷臨床指標的病例交叉對照

為確認 pKI 是否伴隨腎損傷相關臨床指標的顯著變化，而非暫時性腎功能波動，本研究利用腎功能檢驗時間點為基礎，設計病例交叉對照設計分析，比較個案在 pKI 事件發生時與未發生期間的各項臨床與實驗數據變化。（圖 十三）

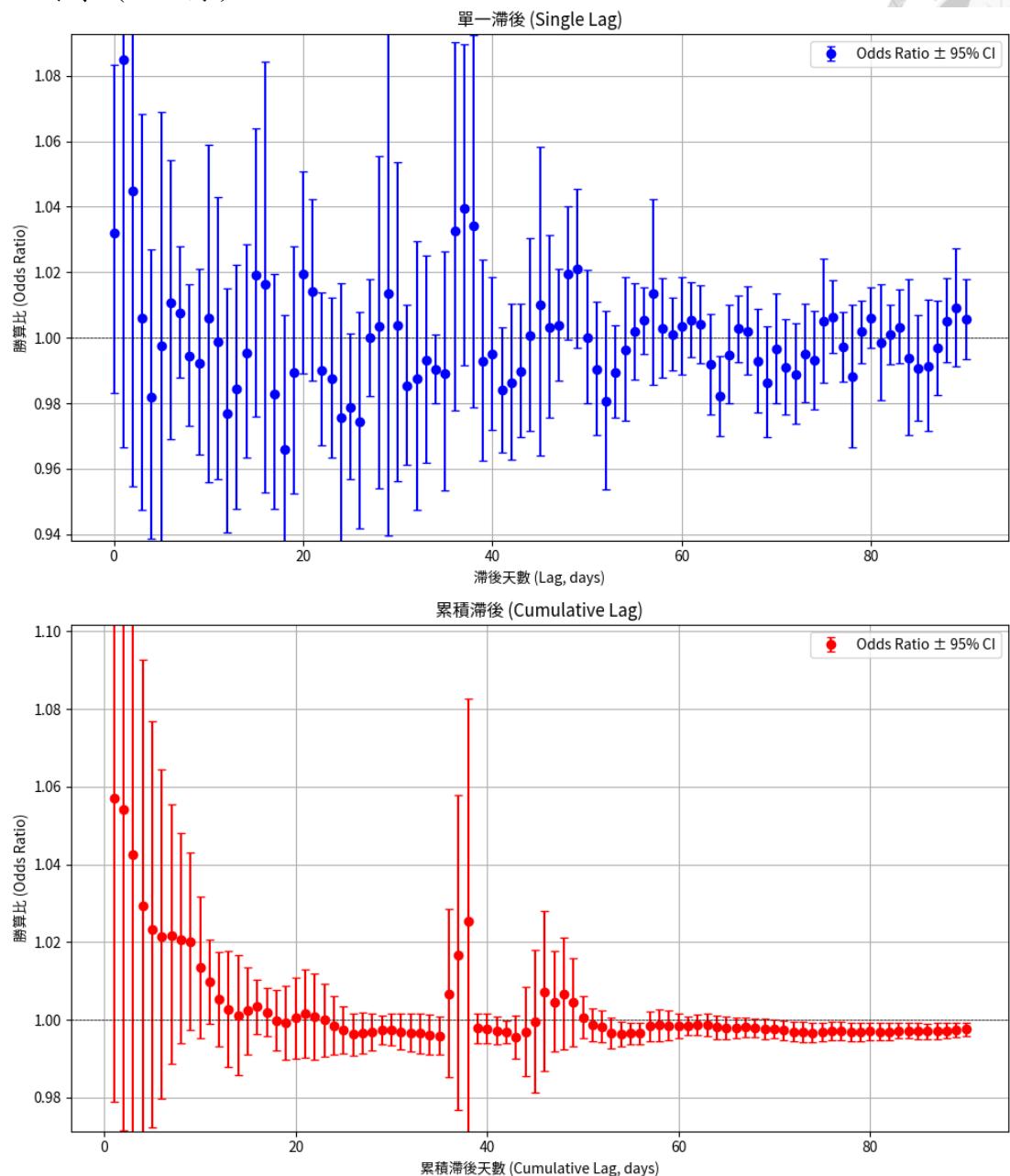
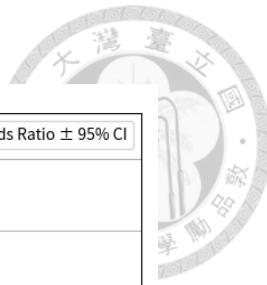
病例與對照期間之定義如下：

- 病例期間（case period）：當腎功能檢驗結果符合 pKI 操作性定義時，該檢驗時間點即視為病例期間，並將當期醫療訪視中所採集之所有臨床與實驗數據歸因於該病例事件。
- 對照期間（control period）：自同參與者最近一次腎功能檢驗結果未符合 pKI 定義之時間點作為對照期間，並將該期醫療訪視所蒐集的臨床與實驗資料視為對照參考。

臨床指標資料特性說明：由於相關數據來自醫療訪視時定點採檢，並非連續監測，因此病例與對照期間定義以實際檢驗時間為基礎，而非建立於連續性資料之上。

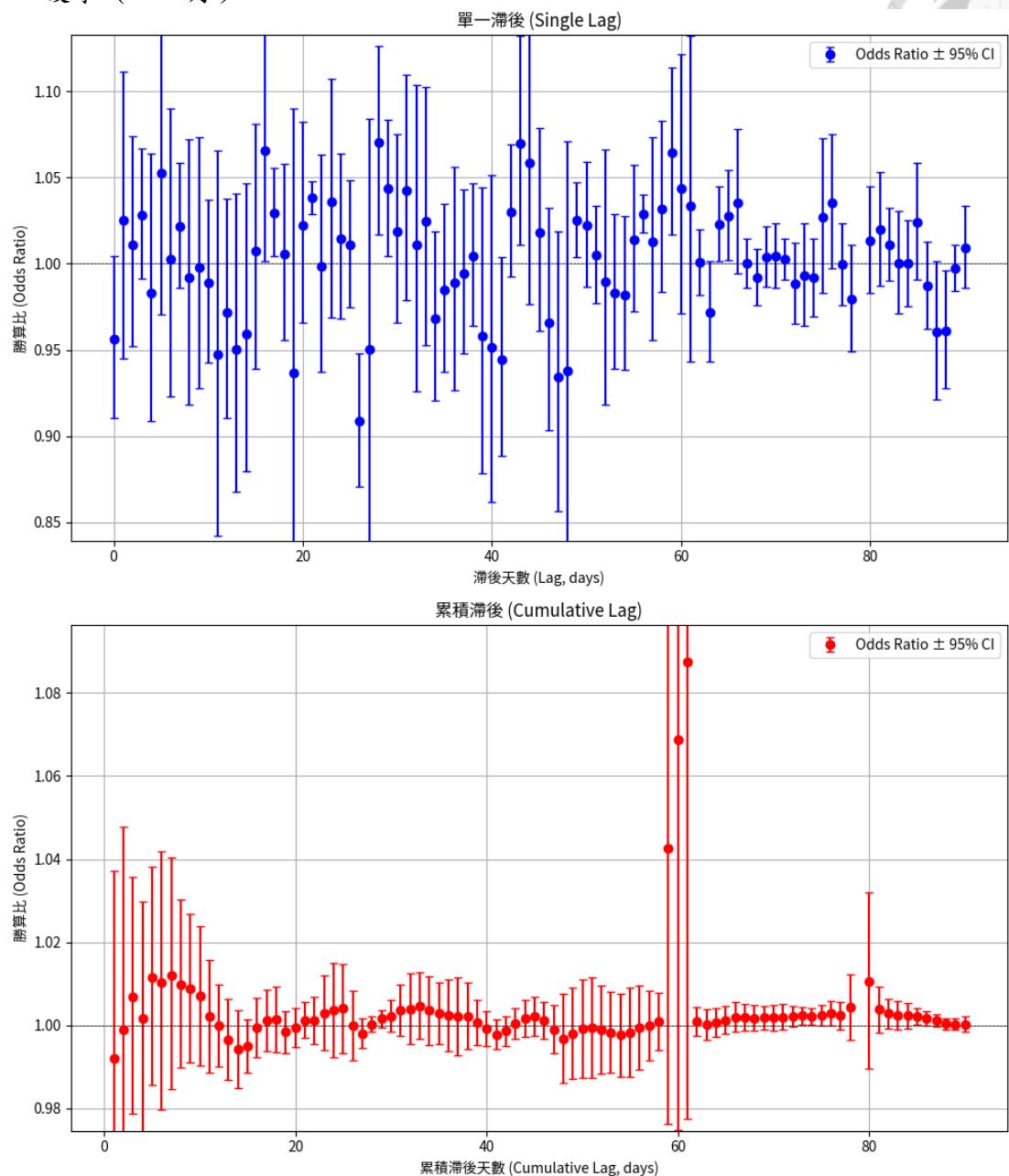
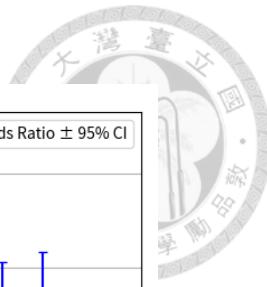
資料收集章節，第 67 頁)：血清肌酸酐 (creatinine) 與前一次檢驗相比上升  $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ 。

## B. 冷季 (11-4 月)



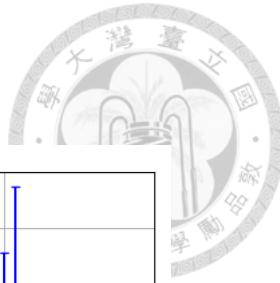
誤差條圖 B 展示寒冷季節中日均溫對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後 (0-90 日)，下圖顯示累積滯後 (0-90 日)。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

C. 暖季 (5-10 月)

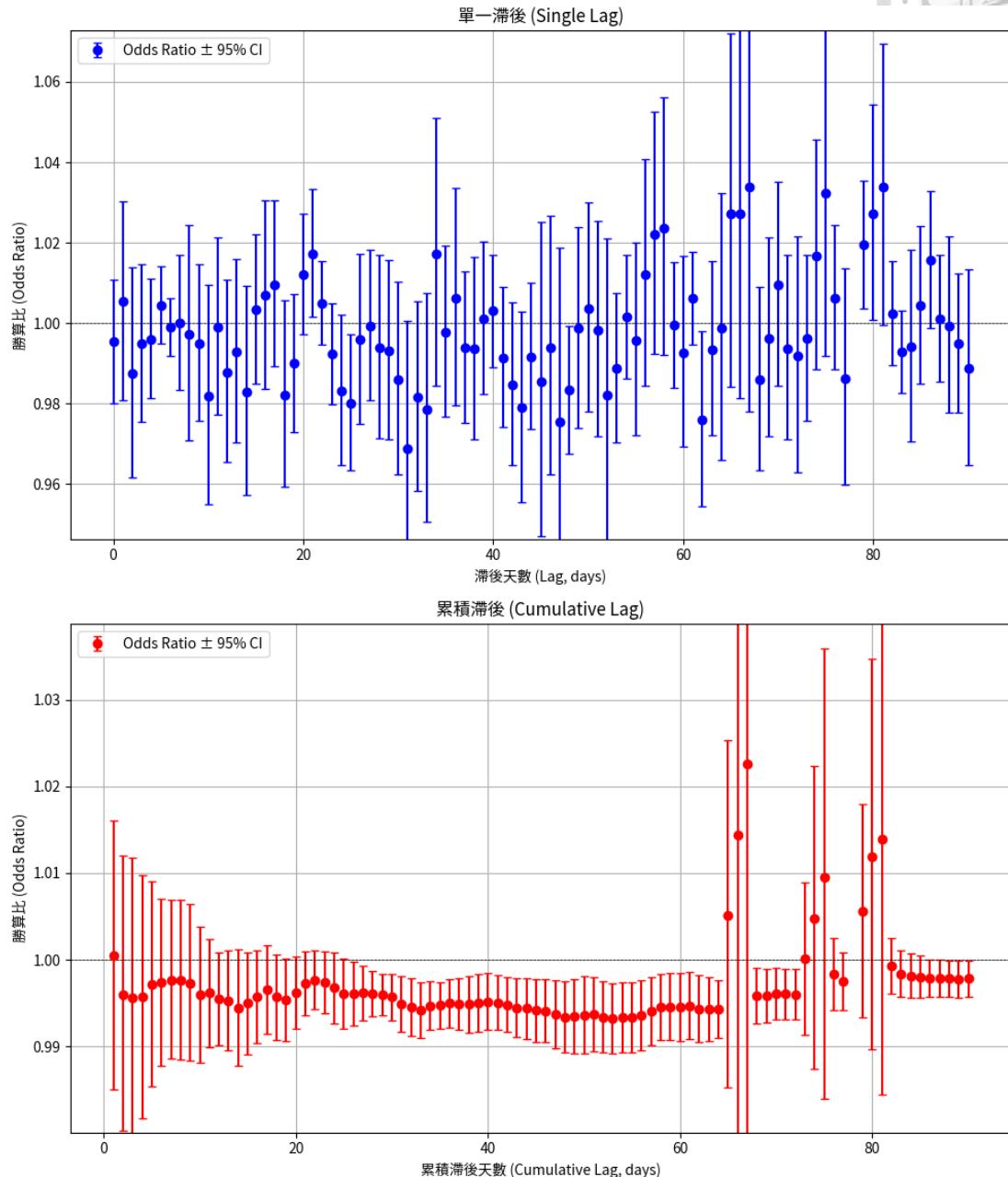


誤差條圖 C 展示溫暖季節中日均溫對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後 (0-90 日)，下圖顯示累積滯後 (0-90 日)。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

圖 十六、疑似腎損傷發生與環境溫度的滯後效應（pKI 替代定義-2）



A. 全年



誤差條圖 A 展示全年季節中日均溫（Daily Mean Temperature）對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後（0-90 日），下圖顯示累積滯後（0-90 日）。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

### pKI 替代定義-2（參見研究設計）

本研究採用病例交叉對照設計（case-crossover design）探討環境溫度對腎損傷事件的關聯性，並且探討相關生物指標變化。此設計以每位參與者作為自身的

對照，比較其在病例期間（case period）與對照期間（control period）的暴露差異，從而控制個體層面的干擾因素（如年齡、性別、慢性疾病等）。

腎損傷事件定義：臨床上一般會將腎功能惡化的情況區分為急性腎損傷（AKI，≤7 天）和慢性腎臟病（CKD，>90 天）。居家醫療個案的訪視頻率為依臨床情況每 1-3 個月一次，在此期間若發生顯著的腎功能下降，本研究稱之為「疑似腎損傷（possible kidney injury, pKI）」，並參考 KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 慢性腎臟病臨床指引中的腎功能快速惡化（rapid progression）的定義，簡化為以下操作型定義：

**pKI 主要定義 (Case Definition)**：以血清肌酸酐 (creatinine) 推算之腎絲球過濾率 (eGFR) 與前一次檢驗相比之年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。<sup>24</sup> 腎絲球過濾率的計算使用 CKD-EPI 公式，與過去 CKDu 文獻研究方法一致。<sup>23 11</sup>

除了以上的主要病例定義，本研究也採用兩種替代定義作為敏感性分析：

**pKI 替代定義-1**：血清肌酸酐上升  $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ 。<sup>16</sup>

**pKI 替代定義-2**：以胱蛋白 C (Cystatin C) 推算之腎絲球過濾率年化下降速度超過  $5 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ 。

### 針對環境溫度暴露的病例交叉對照

為探討環境溫度與 pKI 的關聯性及滯後效應，本研究採用日解析度 (daily resolution) 的病例交叉對照設計，聚焦於 pKI 事件發生前短期環境溫度的暴露差異。（圖 十二）

病例與對照期間定義：

- 病例期間 (case period)：pKI 事件發生日期定義為「病例時間點」，病例期間定義為事件發生當天。
- 對照期間 (control period)：為病例時間點前 1-3 天內的區間。

滯後效應 (lagged effect) 分析：考慮環境溫度的影響可能具有滯後效應，病例與對照觀察窗口根據指定的滯後時間 (lag time, 0 至 90 天) 進行平移，涵蓋相同長度的觀察區間。通過分析不同滯後時間區間的顯著性，探討環境溫度對 pKI 的滯後效應持續時間。



## 針對腎損傷臨床指標的病例交叉對照

為確認 pKI 是否伴隨腎損傷相關臨床指標的顯著變化，而非暫時性腎功能波動，本研究利用腎功能檢驗時間點為基礎，設計病例交叉對照設計分析，比較個案在 pKI 事件發生時與未發生期間的各項臨床與實驗數據變化。（圖 十三）

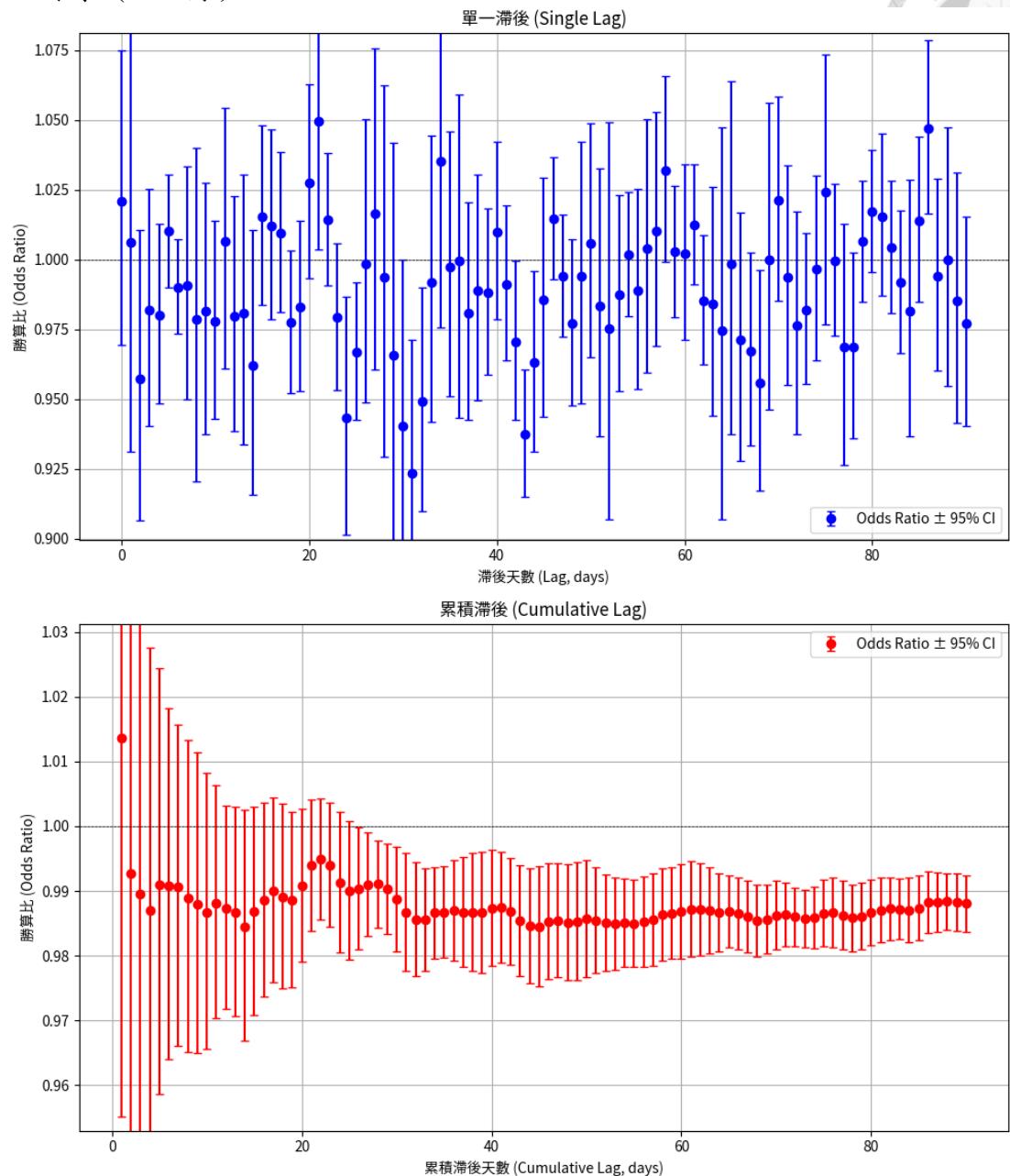
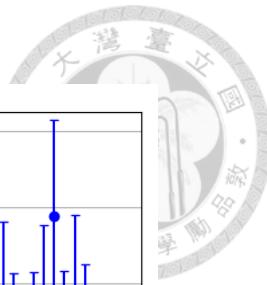
病例與對照期間之定義如下：

- 病例期間（case period）：當腎功能檢驗結果符合 pKI 操作性定義時，該檢驗時間點即視為病例期間，並將當期醫療訪視中所採集之所有臨床與實驗數據歸因於該病例事件。
- 對照期間（control period）：自同參與者最近一次腎功能檢驗結果未符合 pKI 定義之時間點作為對照期間，並將該期醫療訪視所蒐集的臨床與實驗資料視為對照參考。

臨床指標資料特性說明：由於相關數據來自醫療訪視時定點採檢，並非連續監測，因此病例與對照期間定義以實際檢驗時間為基礎，而非建立於連續性資料之上。

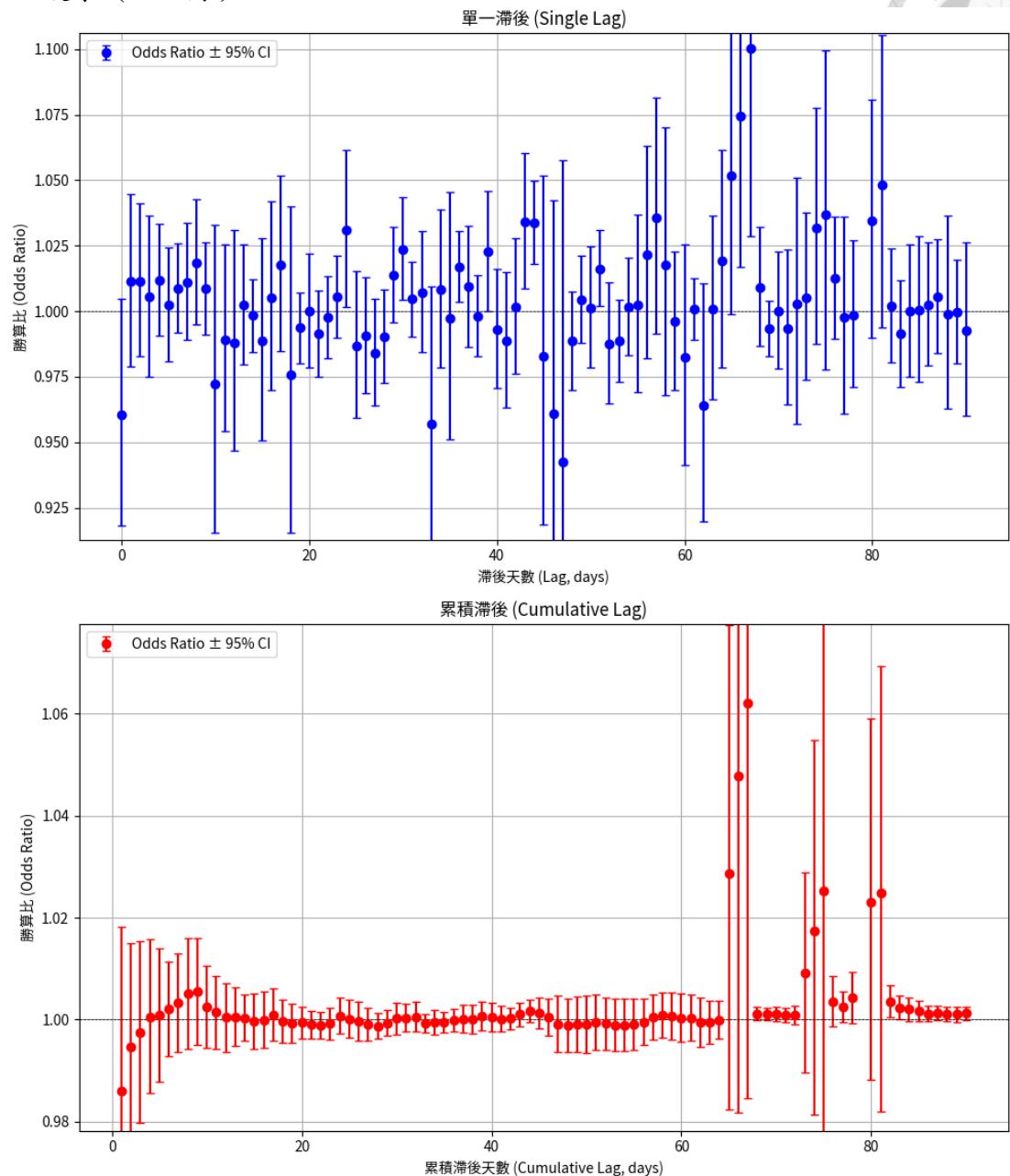
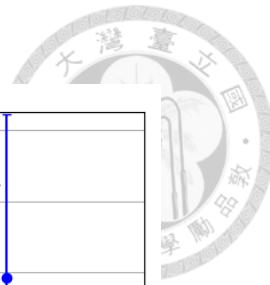
資料收集章節，第 67 頁)：以血清胱蛋白 C (cystatin-C) 使用 CKD-EPI 公式推算之腎絲球過濾率 (eGFR) 與前一次檢驗相比之年化下降速度超過 5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year。

## B. 冷季 (11-4 月)



誤差條圖 B 展示寒冷季節中日均溫對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後 (0-90 日)，下圖顯示累積滯後 (0-90 日)。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

### C. 暖季 (5-10 月)



誤差條圖 C 展示溫暖季節中日均溫對疑似腎損傷事件的勝算比在單日滯後與累積滯後的變化。上圖顯示單一滯後 (0-90 日)，下圖顯示累積滯後 (0-90 日)。藍色點（上圖）與紅色點（下圖）表示勝算比，誤差條表示 95% 信賴區間，若跨過  $y = 1$  的水平線表示溫度與事件發生無顯著關聯。

## 第六章 結論

本研究深入探討環境溫度與台灣脆弱族群腎損傷的關聯性，主要聚焦於農民與居家高齡衰弱者兩大易感族群。研究結果證實，氣候變遷帶來的溫度變化對腎臟健康構成顯著影響，並提供流行病學證據與潛在致病機轉。

針對彰化縣農業族群的探討，本研究透過兩項回溯性分析發現了重要線索。首先，在彰化縣的綜合性橫斷面研究中（第二章），發現 CKDu 佔所有慢性腎臟病病例的 48.9%，並且台灣農民面臨較高的罹病風險。根據數個回歸模型分析結果發現，農民罹患 CKDu 的風險比非農民高出 45% 至 63%。此外，有高達 22% 的農民出現脫水現象，是非農民的約兩倍（14%）盛行率，這暗示熱壓力與脫水可能是農民 CKDu 的潛在危險因子。

其次，針對彰化縣的回溯性觀察研究（第三章），我們進一步探討了慢性腎臟病與戶外熱暴露的時間滯後效應。研究發現，腎功能受損與前 1 至 9 個月的戶外熱暴露呈顯著正向關聯。具體而言，平均氣溫每升高  $1^{\circ}\text{C}$ ，慢性腎臟病風險會增加 4% 至 22%，其中以累積 9 個月的平均氣溫影響最為顯著（勝算比為 1.22，95% 信賴區間為 1.09–1.37）。此關聯在女性及農民族群中尤其顯著，顯示他們對熱壓力導致的腎臟損傷更為脆弱。儘管如此，整體勞動工作者族群的 CKDu 風險並未上升，這說明台灣農民的腎損傷可能不單純由熱壓力引起，農藥、重金屬、止痛藥等其他農業相關危害都可能是潛在的腎損傷病因。

在全國性資料庫的巢式病例對照研究中（第四章），我們驗證了戶外熱暴露與整體慢性腎臟病風險的顯著相關。受檢前 12 個月的戶外熱暴露累積與慢性腎臟病風險增加最為顯著（勝算比為 1.023，95% 信賴區間為 1.017–1.029）。其中，中年參與者和糖尿病患者對戶外熱暴露導致的慢性腎臟病更為脆弱。然而，儘管農民族群的 CKDu 風險較高（勝算比為 1.09，95% 信賴區間為 1.001–1.18），但全國性研究並未發現農民職業對於熱暴露和慢性腎臟病風險之間的關聯有顯著交互作用，這可能與非農民群體中亦有許多戶外勞動者有關。此外，這項全國性研究還發現，儘管有高比例的參與者（農民 24.9%，非農民 7.4%）腎功能達到第三期慢性腎臟病標準，但僅約七分之一的人（農民 3.2%，非農民 1.1%）有慢性腎臟病診斷，凸顯了台灣在腎病診斷率普遍偏低的問題。

在前瞻型研究世代中（第五章），我們首次發現，室內環境低溫與高齡衰弱者的疑似腎損傷（pKI）發生呈顯著關聯。在台灣相對寒冷的月份（11 月至 4 月），室內溫度對 pKI 的累積滯後效應在 25 日以上達到顯著（勝算比為 0.996，95% 信賴區間為 0.992–0.999）。相較之下，高溫對該族群的 pKI 並未觀察到顯著影響，這可能與高齡衰弱者主要待在室內且高溫

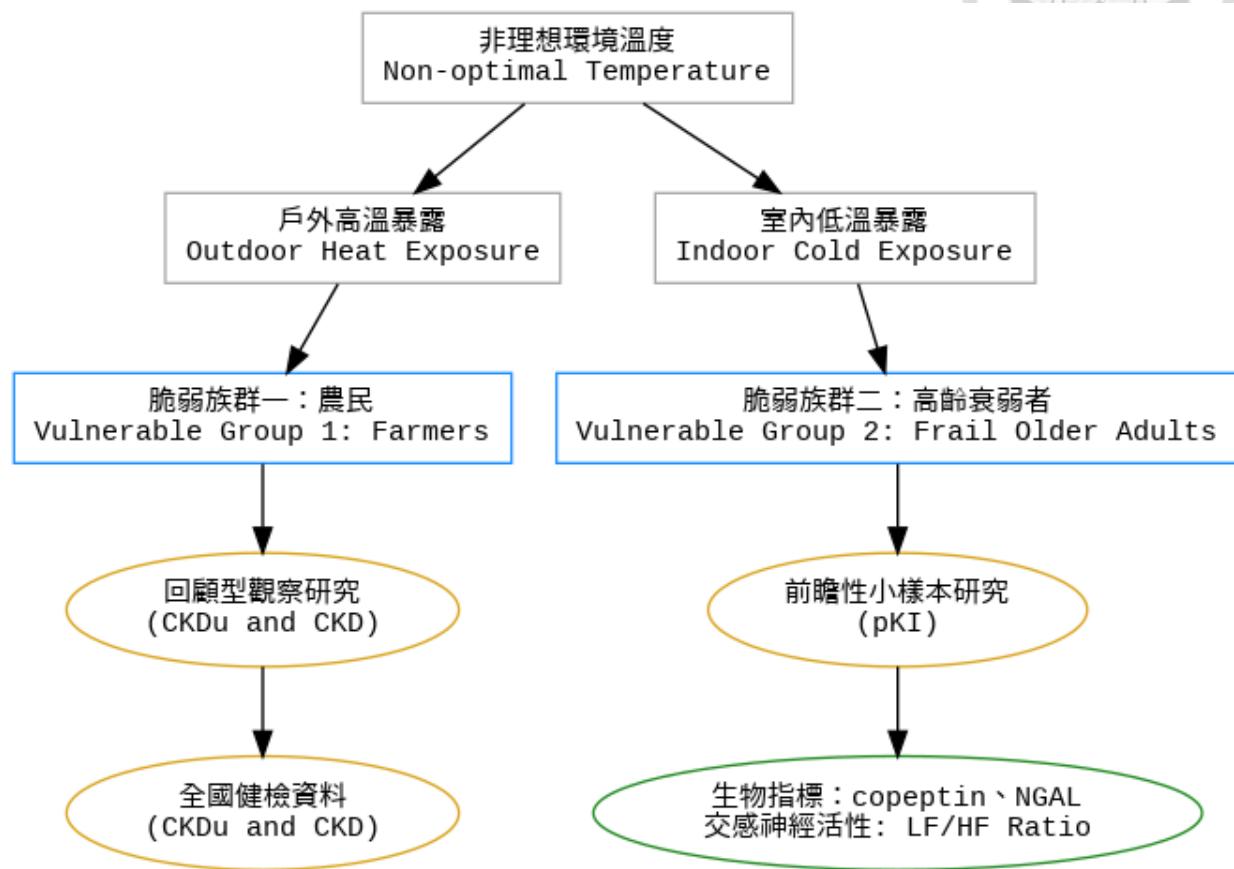
幅度較小有關。研究進一步發現，pKI 事件伴隨血清和肽素（copeptin）濃度上升、尿液嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白（NGAL）濃度上升，以及心律變異度低頻/高頻比（LF/HF）的增加，這些生物指標變化初步顯示高齡衰弱者腎損傷的潛在病生理機轉，例如抗利尿激素路徑活化、早期腎小管間質性損傷及交感神經活性增強等。

綜觀本研究三個子題，雖各自採用不同的研究設計與資料來源，實則在學術邏輯與公衛意涵上高度整合。第二章至第四章以農民族群為對象，分別從社區層次的 CKDu 橫斷調查與全國性 CKD 病例對照設計，探討熱暴露對慢性腎臟病的潛在影響；第五章則聚焦高齡衰弱者，以前瞻設計與連續生理監測，分析居家環境溫度與 pKI 的時序關聯性。三者共同以「非理想環境溫度」（涵蓋高溫與低溫）為核心暴露概念，以「脆弱族群」（戶外農民與居家高齡者）為易感主體，分別從不同時間尺度與腎損傷指標切入，建構出氣候變遷下腎臟健康風險的多層次觀察框架。整體而言，本研究建立一個涵蓋三類研究設計（回顧型觀察研究、全國健檢資料、前瞻性小樣本研究）與三類腎臟病終點指標（CKDu、CKD、pKI）的整體概念架構（圖十七），不僅豐富氣候變遷下慢性疾病的實證基礎，也提供未來擬定針對農民與高齡者的防熱、抗寒、公衛與臨床策略的依據。

綜合上述發現，本研究為台灣慢性腎臟病防治提供了重要見解。首先，氣候變遷下的環境溫度，無論高溫或低溫，皆是影響腎臟健康的重要因子，應納入公衛政策考量。其次，需針對特定脆弱族群（如農民、高齡者、糖尿病患者及女性）制定更全面的預防策略。對農民而言，除了聚焦戶外高溫危害，也應警惕多重職業與環境危害（如農藥、重金屬、止痛藥使用）的複合影響。對居家高齡衰弱者，冬季的低溫防護措施尤為重要，並可藉由監測生物指標，早期發現潛在腎損傷風險。最後，本研究再次強調提升民眾對腎臟病認知及醫護人員早期篩檢與追蹤的重要性，以應對台灣在腎臟病診斷率偏低的問題。未來研究應擴大樣本規模、延長追蹤時間，並整合更全面的暴露評估，以釐清環境溫度與腎臟損傷的複雜因果關係與病理機制，進而發展更有效的預防與管理措施，提升社區韌性以應對氣候變遷帶來的健康挑戰。



圖十七、整合概念圖



圖片說明：本圖呈現非理想環境溫度（高溫與低溫）對兩類脆弱族群（農民與高齡衰弱者）之腎損傷風險研究架構，並整合三種資料來源與腎損傷指標。

## 參考文獻

1. Masson-Delmotte V, Zhai P, Pirani A, et al. Climate change 2021: the physical science basis. Contribution of working group I to the sixth assessment report of the intergovernmental panel on climate change 2021:2.
2. Li L, Zha Y. Satellite-based regional warming hiatus in China and its implication. *Science of The Total Environment* 2019;648:1394-402.
3. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2020;395:709-33.
4. 105 年度腎臟病健康促進機構慢性腎臟病整體照護成效. 台灣腎臟醫學會, 2017.  
(Accessed 23 Jun 2024, at <https://www.tsn.org.tw/archive/20210906/cfc14b8f-f982-44bb-8e4b-c7a2245874dc/cfc14b8f-f982-44bb-8e4b-c7a2245874dc.pdf>)
5. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *New England Journal of Medicine* 2019;380:1843-52.
6. Amante IDT, Lin M-Y, Hwang S-J. CKD of Unknown Etiology: Is Taiwan Another Hotspot? *Kidney International Reports* 2024;9:4-6.
7. Sorensen CJ, Butler-Dawson J, Dally M, et al. Risk Factors and Mechanisms Underlying Cross-Shift Decline in Kidney Function in Guatemalan Sugarcane Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2019;61.
8. Redmon JH, Levine KE, Lebov J, Harrington J, Kondash AJ. A comparative review: Chronic Kidney Disease of unknown etiology (CKDu) research conducted in Latin America versus Asia. *Environmental Research* 2021;192:110270.
9. Van Someren EJW. Thermoregulation and aging. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2007;292:R99-R102.
10. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *The Lancet* 2015;386:369-75.
11. Chang JC-J, Yang H-Y. Epidemiology of chronic kidney disease of undetermined aetiology in Taiwanese farmers: a cross-sectional study from Changhua Community-based Integrated Screening programme. *Occupational and Environmental Medicine* 2021.
12. Chang C-J, Chi C-Y, Yang H-Y. Heat exposure and chronic kidney disease: a temporal link in a Taiwanese agricultural county. *International Journal of Environmental Health Research* 2023;1-14.
13. Chang CJ, Yang HY. Chronic Kidney Disease Among Agricultural Workers in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Kidney International Reports* 2023.
14. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet* 2020;395:662-4.
15. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, et al. Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1472-83.
16. Hansson E, Glaser J, Weiss I, et al. Workload and cross-harvest kidney injury in a Nicaraguan sugarcane worker cohort. *Occupational and Environmental Medicine* 2019;76:818.
17. Nanayakkara S, Senevirathna S, Abeysekera T, et al. An Integrative Study of the Genetic, Social and Environmental Determinants of Chronic Kidney Disease Characterized by Tubulointerstitial Damages in the North Central Region of Sri Lanka. *Journal of Occupational Health* 2014;56:28-38.
18. Pearce N, Caplin B. Let's take the heat out of the CKDu debate: more evidence is needed. *Occupational and Environmental Medicine* 2019;76:357.
19. Shiu C-J, Liu SC, Chen J-P. Diurnally Asymmetric Trends of Temperature, Humidity, and

- Precipitation in Taiwan. *Journal of Climate* 2009;22:5635-49.
20. Liu C-Y, Hung Y-T, Chuang Y-L, Chen Y-J, Weng W-S, Liu J-S. Incorporating development stratification of Taiwan townships into sampling design of large scale health interview survey. 2006.
  21. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:1-150.
  22. Caplin B, Yang C-W, Anand S, et al. The International Society of Nephrology's International Consortium of Collaborators on Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: report of the working group on approaches to population-level detection strategies and recommendations for a minimum dataset. *Kidney International* 2019;95:4-10.
  23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
  24. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:63-72.
  25. Lozier M, Turcios-Ruiz RM, Noonan G, Ordunez P. Chronic kidney disease of nontraditional etiology in Central America: a provisional epidemiologic case definition for surveillance and epidemiologic studies. *Rev Panam Salud Publica* 2016;40:294-300.
  26. Yang H-Y, Chen P-C, Wang J-D. Chinese Herbs Containing Aristolochic Acid Associated with Renal Failure and Urothelial Carcinoma: A Review from Epidemiologic Observations to Causal Inference. *BioMed Research International* 2014;2014:569325.
  27. Dupont WD. Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics* 1988;44:1157-68.
  28. Freemantle N. StatsDirect—Statistical Software for Medical Research in the 21st Century. *BMJ* 2000;321:1536.
  29. Flatharta TÓ, Flynn A, Mulkerrin EC. Heat-related chronic kidney disease mortality in the young and old: differing mechanisms, potentially similar solutions? *BMJ evidence-based medicine* 2019;24:45-7.
  30. García-Arroyo FE, Gonzaga G, Muñoz-Jiménez I, et al. Antioxidant supplements as a novel mean for blocking recurrent heat stress-induced kidney damage following rehydration with fructose-containing beverages. *Free Radical Biology and Medicine* 2019;141:182-91.
  31. Roncal-Jimenez C, Lanaspa MA, Jensen T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Mechanisms by Which Dehydration May Lead to Chronic Kidney Disease. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2015;66:10-3.
  32. Hansson E, Glaser J, Jakobsson K, et al. Pathophysiological Mechanisms by which Heat Stress Potentially Induces Kidney Inflammation and Chronic Kidney Disease in Sugarcane Workers. *Nutrients* 2020;12:1639.
  33. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2012;2:1303-53.
  34. Roncal-Jimenez CA, Sato Y, Milagres T, et al. Experimental heat stress nephropathy and liver injury are improved by allopurinol. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315:F726-f33.
  35. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspa MA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int* 2014;86:294-302.
  36. Glaser J, Hansson E, Weiss I, et al. Preventing kidney injury among sugarcane workers: promising evidence from enhanced workplace interventions. *Occupational and Environmental Medicine* 2020;77:527.
  37. Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *International journal of molecular sciences* 2017;18:1039.
  38. Valcke M, Levasseur M-E, Soares da Silva A, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic

- kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. Environmental Health 2017;16:49.
39. Athuraliya NTC, Abeysekera TDJ, Amerasinghe PH, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. Kidney International 2011;80:1212-21.
40. Fitria L, Prihartono NA, Ramdhan DH, Wahyono TYM, Kongtip P, Woskie S. Environmental and Occupational Risk Factors Associated with Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in West Javanese Rice Farmers, Indonesia. Int J Environ Res Public Health 2020;17.
41. Tatapudi RR, Rentala S, Gullipalli P, et al. High Prevalence of CKD of Unknown Etiology in Uddanam, India. Kidney Int Rep 2019;4:380-9.
42. Number of Farm Households by Size of Farm (In Chinese). Agriculture and Food Agency (Taiwan), 2019. (Accessed May 31, 2020, at [https://agrstat.coa.gov.tw/sdweb/public/book/Book\\_File.ashx?chapter\\_id=348\\_11\\_2](https://agrstat.coa.gov.tw/sdweb/public/book/Book_File.ashx?chapter_id=348_11_2); <https://www.stat.gov.tw/public/data/dgbas04/bc1/2015census/104%E5%B9%B4%E8%BE%B2%E6%9E%97%E6%BC%81%E7%89%A7%E6%A5%AD%E6%99%AE%E6%9F%A5%E5%88%9D%E6%AD%A5%E7%B5%B1%E8%A8%88%E7%B5%90%E6%9E%9C%E6%8F%90%E8%A6%81%E5%88%86%E6%9E%90.pdf>.)
43. Hsu C-C, Hwang S-J, Wen C-P, et al. High Prevalence and Low Awareness of CKD in Taiwan: A Study on the Relationship Between Serum Creatinine and Awareness From a Nationally Representative Survey. American Journal of Kidney Diseases 2006;48:727-38.
44. Dally M, Butler-Dawson J, Johnson RJ, et al. Creatinine Fluctuations Forecast Cross-Harvest Kidney Function Decline Among Sugarcane Workers in Guatemala. Kidney International Reports 2020;5:1558-66.
45. Muñoz-Sabater J, Dutra E, Agustí-Panareda A, et al. ERA5-Land: a state-of-the-art global reanalysis dataset for land applications. Earth Syst Sci Data 2021;13:4349-83.
46. Liljegren JC, Carhart RA, Lawday P, Tschoopp S, Sharp R. Modeling the Wet Bulb Globe Temperature Using Standard Meteorological Measurements. Journal of Occupational and Environmental Hygiene 2008;5:645-55.
47. Casanueva A, Kotlarski S, Herrera S, Fischer AM, Kjellstrom T, Schwierz C. Climate projections of a multivariate heat stress index: the role of downscaling and bias correction. Geosci Model Dev 2019;12:3419-38.
48. Bunker A, Wildenhain J, Vandenbergh A, et al. Effects of Air Temperature on Climate-Sensitive Mortality and Morbidity Outcomes in the Elderly; a Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Evidence. eBioMedicine 2016;6:258-68.
49. Wu P-C, Lin C-Y, Lung S-C, Guo H-R, Chou C-H, Su H-J. Cardiovascular mortality during heat and cold events: determinants of regional vulnerability in Taiwan. Occupational and Environmental Medicine 2011;68:525.
50. Adeyeye TE, Insaf TZ, Al-Hamdan MZ, et al. Estimating policy-relevant health effects of ambient heat exposures using spatially contiguous reanalysis data. Environ Health 2019;18:35.
51. Zafirah Y, Lin Y-K, Andhikaputra G, Sung F-C, Deng L-W, Wang Y-C. Mortality and morbidity of chronic kidney disease associated with ambient environment in metropolitans in Taiwan. Atmospheric Environment 2022;289:119317.
52. Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models. Stat Med 2014;33:881-99.
53. Samoli E, Stafoggia M, Rodopoulou S, et al. Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project. Environ Health Perspect 2013;121:932-8.
54. Lee H, Myung W, Kim DK, Kim SE, Kim CT, Kim H. Short-term air pollution exposure aggravates Parkinson's disease in a population-based cohort. Sci Rep 2017;7:44741.
55. Mork D, Wilson A. Treed distributed lag nonlinear models. arXiv preprint arXiv:201006147 2020.

56. Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environmental health perspectives* 2002;110:859-63.
57. Saha MV, Davis RE, Hondula DM. Mortality Displacement as a Function of Heat Event Strength in 7 US Cities. *American Journal of Epidemiology* 2014;179:467-74.
58. González-Quiroz M, Camacho A, Faber D, et al. Rationale, description and baseline findings of a community-based prospective cohort study of kidney function amongst the young rural population of Northwest Nicaragua. *BMC Nephrology* 2017;18:16.
59. Aguilar-Ramirez D, Raña-Custodio A, Villa A, et al. Decreased kidney function and agricultural work: a cross-sectional study in middle-aged adults from Tierra Blanca, Mexico. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:1030-8.
60. Lin S, Hsu W-H, Van Zutphen Alissa R, Saha S, Luber G, Hwang S-A. Excessive Heat and Respiratory Hospitalizations in New York State: Estimating Current and Future Public Health Burden Related to Climate Change. *Environmental Health Perspectives* 2012;120:1571-7.
61. Schmeltz MT, Petkova EP, Gamble JL. Economic Burden of Hospitalizations for Heat-Related Illnesses in the United States, 2001–2010. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2016;13.
62. Wondmagegn BY, Xiang J, Williams S, Pisaniello D, Bi P. What do we know about the healthcare costs of extreme heat exposure? A comprehensive literature review. *Science of The Total Environment* 2019;657:608-18.
63. Foster J, Hodder SG, Lloyd AB, Havenith G. Individual Responses to Heat Stress: Implications for Hyperthermia and Physical Work Capacity. *Front Physiol* 2020;11:541483.
64. Zhou Y-L. The changing roles of women in agriculture from the perspective of census data (In Chinese). The Directorate General of Budget, Accounting and Statistics (Taiwan); 2018.
65. Ou Y, Wang F, Zhao J, Deng Q. Risk of heatstroke in healthy elderly during heatwaves: A thermoregulatory modeling study. *Building and Environment* 2023;237:110324.
66. Kenny GP, Yardley J, Brown C, Sigal RJ, Jay O. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases. *Canadian Medical Association Journal* 2010;182:1053.
67. Urban and regional development statistics (in Chinese). 2021. (Accessed 5 March 2021, at <https://stat.ncl.edu.tw/browse.jsp?p=98092975>.)
68. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:234-41.
69. Hoy W, Ordunez P. Epidemic of Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America. Case definitions, methodological basis and approaches for public health surveillance: Pan American Health Organization; 2017.
70. Chapman E, Haby MM, Illanes E, Sanchez-Viamonte J, Elias V, Reveiz L. Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica* 2019;43:e35.
71. Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1302-11.
72. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S65-70.
73. 2024 USRDS Annual Data Report: End Stage Renal Disease, Chapter 11: International Comparisons. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2024. (Accessed 30 July 2025, at <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2024/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons>.)
74. Yang HY, Wen KC, Chiu PF, et al. Environmental risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes in tropical coastal areas: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2025;19:e0013056.

75. ACGIH. TLVs and BEIs: Based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2005.
76. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2020;98:S1-S115.
77. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45:S144-s74.
78. Kenny GP, Sigal RJ, McGinn R. Body temperature regulation in diabetes. *Temperature* 2016;3:119-45.
79. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371:2173-82.
80. Adult Preventive Health Services Utilization (In Chinese). Ministry of Digital Affairs (Taiwan), 2022. (Accessed 18 March 2023, at <https://data.gov.tw/dataset/151265>.)
81. Number and Average Age of Farmers' Health Insurance Insured (In Chinese). Agriculture and Food Agency (Taiwan), 2022. (Accessed 18 March 2023, at <https://events.bli.gov.tw/report/reportY.aspx?y=110&f=h1050>.)
82. Organization WH. The UN decade of healthy ageing 2021–2030 in a climate changing world. *Decade of Healthy Ageing Connection Series* 2022;3.
83. 台灣慢性腎臟病臨床診療指引更新版. 台灣腎臟醫學會, 2022. (Accessed 30 Sep 2023, at [https://tsnorgtw.gitbook.io/2022\\_taiwan\\_chronic\\_kidney\\_disease\\_clinical\\_guidelines/](https://tsnorgtw.gitbook.io/2022_taiwan_chronic_kidney_disease_clinical_guidelines/).)
84. Upamalika SWAM, Wannige CT, Vidanagamachchi SM, et al. A review of molecular mechanisms linked to potential renal injury agents in tropical rural farming communities. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2022;92:103850.
85. Venugopal V, Krishnamoorthy M, Venkatesan V, Jaganathan V, Paul S. Occupational heat stress, DNA damage and heat shock protein-a review. *Medical Research Archives* 2018;6.
86. Wilson TE. Renal sympathetic nerve, blood flow, and epithelial transport responses to thermal stress. *Autonomic Neuroscience* 2017;204:25-34.
87. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Roncal-Jimenez C, et al. Hyperosmolarity drives hypertension and CKD—water and salt revisited. *Nature Reviews Nephrology* 2014;10:415-20.
88. Sonna LA, Fujita J, Gaffin SL, Lilly CM. Invited Review: Effects of heat and cold stress on mammalian gene expression. *Journal of Applied Physiology* 2002;92:1725-42.
89. Liao Y, Tong L, Tang L, Wu S. The role of cold-inducible RNA binding protein in cell stress response. *International Journal of Cancer* 2017;141:2164-73.
90. Lennquist S. Cold-induced diuresis. A study with special reference to electrolyte excretion, osmolal balance and hormonal changes. *Scand J Urol Nephrol* 1972;9:Suppl 9:1-142.
91. Wilson TE, Sauder CL, Kearney ML, et al. Skin-surface cooling elicits peripheral and visceral vasoconstriction in humans. *Journal of Applied Physiology* 2007;103:1257-62.
92. Shi H, He L, Wang S, Zhang Y, Ye K. Changes of renal function and structure in rats exposed to cold. *Journal of Thermal Biology* 2007;32:421-7.
93. Narumi K, Hirose T, Sato E, et al. A functional (pro)renin receptor is expressed in human lymphocytes and monocytes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2014;308:F487-F99.
94. Rasini E, Cosentino M, Marino F, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression on human leukocyte subsets: a flow cytometric and RT-PCR study. *Regul Pept* 2006;134:69-74.
95. Luo L, Wang L, Luo Y, Romero E, Yang X, Liu M. Glucocorticoid/Adiponectin Axis Mediates Full Activation of Cold-Induced Beige Fat Thermogenesis. *Biomolecules* 2021.
96. Agrawal V, Shah A, Rice C, Franklin BA, McCullough PA. Impact of treating the metabolic syndrome on chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2009;5:520-8.
97. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype:

the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 2010;5:99-118.

98. Patel SS, Molnar MZ, Tayek JA, et al. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: results of a cross-sectional study and review of literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:19-29.
99. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
100. Straseski JA, Lyon ME, Clarke W, Dubois JA, Phelan LA, Lyon AW. Investigating interferences of a whole-blood point-of-care creatinine analyzer: comparison to plasma enzymatic and definitive creatinine methods in an acute-care setting. *Clin Chem* 2011;57:1566-73.
101. Herath C, Jayasumana C, De Silva PMCS, De Silva PHC, Siribaddana S, De Broe ME. Kidney Diseases in Agricultural Communities: A Case Against Heat-Stress Nephropathy. *Kidney International Reports* 2018;3:271-80.
102. Chen H-C, Guh J-Y, Tsai J-H, Lai Y-H. Induction of heat shock protein 70 protects mesangial cells against oxidative injury. *Kidney International* 1999;56:1270-3.
103. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24:2780-5.
104. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney International* 2011;80:806-21.
105. Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology. Oxford University Press; 2003.
106. Heat Index Chart. National Weather Service (US), 2022. (Accessed 16 November 2023, at [https://www.noaa.gov/sites/default/files/2022-05/heatindex\\_chart\\_rh.pdf](https://www.noaa.gov/sites/default/files/2022-05/heatindex_chart_rh.pdf).)
107. Seabold S, Perktold J. Statsmodels: econometric and statistical modeling with python. *SciPy* 2010;7:92-6.
108. Lin Y-K, Wang Y-C, Ho T-J, Lu C. Temperature effects on hospital admissions for kidney morbidity in Taiwan. *Science of The Total Environment* 2013;443:812-20.
109. Tseng M-F, Chou C-L, Chung C-H, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with heat injury: A nationwide longitudinal cohort study in Taiwan. *PLOS ONE* 2020;15:e0235607.
110. He L, Xue B, Wang B, et al. Impact of high, low, and non-optimum temperatures on chronic kidney disease in a changing climate, 1990–2019: A global analysis. *Environmental Research* 2022;212:113172.
111. Park MY, Ahn J, Bae S, et al. Effects of cold and hot temperatures on the renal function of people with chronic disease. *Journal of Occupational Health* 2024;66:uiae037.
112. Abed Alharbi S, Alzahrani AH, Alahmari AS, et al. A review on the role of urinary biomarkers in predicting renal recovery post-sepsis. *International Journal Of Community Medicine And Public Health* 2024;12:493-8.
113. Qian B-S, Jia H-M, Weng Y-B, et al. Analysis of urinary C–C motif chemokine ligand 14 (CCL14) and first-generation urinary biomarkers for predicting renal recovery from acute kidney injury: a prospective exploratory study. *Journal of Intensive Care* 2023;11:11.
114. Daniels JR, Ma JZ, Cao Z, et al. Discovery of Novel Proteomic Biomarkers for the Prediction of Kidney Recovery from Dialysis-Dependent AKI Patients. *Kidney360* 2021;2.
115. Blanco-Gozalo V, Casanova AG, Sancho-Martínez SM, et al. Combined use of GM2AP and TCP1-eta urinary levels predicts recovery from intrinsic acute kidney injury. *Scientific Reports* 2020;10:11599.

## 附錄



本附錄包含口試委員修訂建議及三篇已發表之期刊論文，作為研究成果之補充。§

附錄內容目錄：

I. 口試委員修訂建議與回應

II. 研究資源與技術聲明

**III. Epidemiology of chronic kidney disease of undetermined aetiology in Taiwanese farmers: a cross-sectional study from Changhua Community-based Integrated Screening programme**

- 期刊：Occupational and Environmental Medicine
- 出版年份：2021
- DOI：[10.1136/oemed-2021-107369](https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107369)
- 對應章節：第二章

**IV. Heat Exposure and Chronic Kidney Disease: A Temporal Link in a Taiwanese Agricultural County**

- 期刊：International Journal of Environmental Health Research
- 出版年份：2023
- DOI：[10.1080/09603123.2023.2223514](https://doi.org/10.1080/09603123.2023.2223514)
- 對應章節：第三章

**V. Chronic Kidney Disease Among Agricultural Workers in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study**

- 期刊：Kidney International Reports
- 出版年份：2023
- DOI：[10.1016/j.kir.2023.09.004](https://doi.org/10.1016/j.kir.2023.09.004)
- 對應章節：第四章

§ 公開電子版不包含期刊論文全文（僅提供書目資訊與 DOI 連結）。

# 口試委員修訂建議與回應

## 引言

本附錄記錄口試委員於 2025 年 7 月 14 日學位考試所提出的修訂建議及本研究的回應。感謝委員們的寶貴意見，本研究已根據建議進行修改，以提升學術嚴謹性。



## 整體性建議

1. 本研究涵蓋多種腎臟疾病議題，包括 CKDu（第二章）、CKD（第三章後半及第四章）、AKI 及 pKI 等短期腎功能指標變化（第五章）。若緒論未清楚說明各子題間的邏輯轉換，讀者可能難以理解研究脈絡及整體架構。建議在第一章緒論中闡述研究理據（rationale），以銜接各子題。
  - 回應：感謝委員建議。本研究始於國際上對病因未明慢性腎病（CKDu）的關注，特別是熱暴露與農民腎臟健康的關聯。鑑於台灣農業發達且長年有「洗腎王國」之稱，初始研究聚焦台灣農民的 CKDu 流行病學（第二章）。然而，研究過程中發現台灣農民以高齡者為主（以彰化縣為例，農民平均年齡 62.4 歲），與國際 CKDu 高風險族群（年輕男性農工）特徵顯著不同，因此國際上排除 60 歲以上族群的 CKDu 診斷條件在台灣脈絡下並不實際。因此，研究轉而探討農民與熱暴露對整體 CKD 的影響（第三章、第四章），以涵蓋更廣泛的腎臟健康議題。進一步，為探討氣候變遷對脆弱族群（高齡衰弱者）的短期影響，第五章採用前瞻性研究設計，聚焦中短期臨床終點，即 possible kidney injury （pKI），以期在有限研究期間內有效分析亞急性腎功能變化。新增內容強調子題間的邏輯連貫性及台灣人口與環境特徵的獨特性。
  - 論文修改位置：第一章：緒論，倒數第二段。
2. 論文摘要未充分提供研究背景，難以讓讀者快速理解研究的動機與重要性。建議補充研究背景。
  - 回應：感謝委員建議。已於中英文摘要開頭新增背景說明，概述氣候變遷加劇環境溫度波動、慢性腎臟病為全球與台灣重大疾病負擔，以及國際對 CKDu 的關注，強調非理想環境溫度對台灣農民及老年衰弱者腎臟健康的影響。
  - 論文修改位置：摘要，第一段。
3. 本研究涉及多個腎臟疾病與環境暴露概念，建議於緒論中釐清關鍵術語（如非理想環

境溫度、脆弱族群、CKD/CKDu/pKI) 背後的核心邏輯與概念架構。

- 回應：感謝委員寶貴建議。本研究涉及多項氣候與腎臟健康相關概念，確實需於緒論中明確定義與釐清。我已針對下列術語進行補充與說明：

- 非理想環境溫度（non-optimal temperature）：係指偏離理想溫度（minimum-risk temperature）之範圍，包括高溫與低溫，對健康有潛在長期累積危害。理想溫度可依據暴露-反應模型中之最小腎功能損傷風險來推估，以提高模型解釋力與公共衛生意義。
- CKD → CKDu → pKI 的研究邏輯：研究發展歷程由國際 CKDu 問題出發，因台灣農民人口特徵（高齡、多共病）不同，故調整研究對象為整體 CKD，並進一步提出 pKI 作為高齡衰弱者短期腎損傷的替代終點指標。
- 脆弱族群（vulnerable population）：本研究主要涵蓋兩類脆弱族群：一為暴露於熱環境下之農民，二為高齡衰弱者。此定義亦與國際氣候健康研究中常見的「高風險群體」概念相符。

- 論文修改位置：第一章：緒論（第 1 頁）。

#### 4. 論文包含三個子題（CKDu、CKD、pKI），但整體整合性不足，建議在摘要、緒論及結論中強化子題間的連繫，並於結論提出概念框架。

- 回應：感謝委員建議，本論文已進行下列修訂與補充：

- 摘要：在中英文摘要首段新增背景與整合說明，指出本研究以「非理想環境溫度」（高溫、低溫）為共同暴露主軸，聚焦兩類「脆弱族群」（農民與高齡者），並分別以 CKDu、CKD 與 pKI 為腎臟疾病終點指標進行多層次探討。
- 緒論：在緒論章節倒數段落補充研究理據，說明本研究從 CKDu 議題出發，因應台灣農民高齡化與多重共病特性，進而拓展至整體 CKD 分析，並進一步於第五章延伸至居家高齡者之 pKI 探討。
- 結論：於結論段落中明確統整三個子題在研究設計、研究對象、腎損傷指標上的異同，並以「非理想環境溫度」—「脆弱族群」—「腎臟疾病終點」為三層邏輯核心，建立整合性觀察視角。同時新增一幅整體概念圖（圖 十七），視覺化展現各研究子題間的資料來源、對象族群與分

析重點，並說明整體研究邏輯。

- 論文修改位置：中英文摘要、緒論（第 1 頁）、結論（第 103 頁）。
5. 本研究未探討飲食或飲料（如高果糖飲料）對腎臟損傷的影響，是否考慮 kidney-gut axis 在非理想溫度相關腎損傷中的角色？
- 回應：感謝委員提出關於飲食因素（特別是高果糖飲料）與 kidney-gut axis 在腎損傷機轉中潛在角色的建議。過去文獻指出，高果糖攝取可能透過尿酸上升、腎小管氧化壓力與腸道微生物組變化等路徑，參與慢性腎臟病與 CKDu 的發病過程。此外，kidney-gut axis 所涉及的腸道通透性變化、內毒素移行與全身發炎反應，也可能在極端環境溫度下惡化腎臟健康風險。然而，本研究所採用之三類資料（社區回顧性調查、全國性健檢資料庫、前瞻性小樣本研究）均未涵蓋足夠的飲食資訊，亦無法獲得如果糖攝取量或腸道菌相等相關變數。特別是在第五章的高齡居家世代中，由於研究對象多數為高齡衰弱者，其過去數十年的飲食型態難以透過家屬或照顧者完整回憶，易有回憶偏差（recall bias）問題。因此，本研究無法直接檢驗飲食與腸道相關因素在高溫或低溫下腎損傷中的中介作用。此點已補充列入第五章研究限制，並在未來研究方向建議中指出，後續研究可結合飲食調查、生物標記、與腸道菌相分析，進一步釐清腸腎軸在非理想環境溫度導致之腎損傷中的角色。
  - 論文修改位置：第五章研究限制（第 77 頁）。

## 彰化農民研究（第二章、第三章）

6. 農民的職業特徵（如農作物種類、工作時段、遮蔽物使用）可能影響熱暴露及 CKD/CKDu 風險，是否納入分析？
- 回應：感謝委員的建議。本研究使用彰化農民健檢與氣象資料連結進行分析，儘管可掌握受檢者職業身份與基本人口學資訊，惟原始資料中並無農民實際從事之農作物類型、工作時段、遮蔽物使用等細項資訊，故無法進行進一步分層分析。本文已於第三章討論段落「脆弱族群」中補充說明不同農業型態之熱暴露風險差異與研究資料之侷限性；同時，亦於「研究限制」段落中明確列出本研究缺乏農作內容資訊所可能造成的暴露誤差問題。
  - 論文修改位置：第三章討論（第 31 頁、第 32 頁）。



7. 第二章未充分討論重金屬（如砷、鎘）對 CKDu 的潛在影響，建議補充相關說明。
- 回應：感謝委員寶貴建議。確實，彰化地區部分鄉鎮曾發生重金屬污染事件，且重金屬（如鎘、鉛、砷）為具腎毒性的環境因子，可能與 CKDu 相關。本研究已於第二章「結果解釋」段落補充說明，我們將 2005 年至 2014 年間環保署公告的重金屬污染事件與本研究的 CKDu 地理分布進行空間比對。結果顯示，雖部分鄉鎮（如線西）周邊確有列管污染事件，但 CKDu 盛行率未特別集中於此類鄉鎮，亦未與高溫地區明顯重疊。由於本研究為橫斷性設計，且缺乏個體層級的重金屬暴露資料，因此無法進一步推論其與 CKDu 的因果關係。然而，本研究仍建議未來研究可整合生物標記資料與地理資訊系統（GIS）分析，以更細緻探討重金屬暴露與 CKDu 風險之潛在關聯性。
  - 論文修改位置：第二章討論（結果解釋，第 11 頁）。
8. 第三章亞群體分析顯示女性農民為 CKDu 高風險族群，是否提供生理或環境因素的解釋？其他 CKDu 盛行國家是否有類似發現？
- 回應：感謝委員指出此重要發現。針對女性農民在本研究中顯示為 CKDu 高風險族群，我們在第三章討論段落中的「脆弱族群」子章節中詳細探討其可能的生理與環境因素。生理方面，女性可能因體脂比例較高、懷孕過程、以及體溫調節能力等因素，而對熱壓力更為敏感。<sup>63</sup> 行為與環境方面，台灣女性農民在非管理型農業勞動中占比高達 59.3%，顯示其實際暴露於高溫與重勞力的機會甚高。<sup>64</sup> 與中美洲農業工作者以男性為主有所不同，台灣女性農民參與農事工作的比例與程度較高，可能使其風險上升。過去國際 CKDu 研究多指出年輕男性農工為高風險族群，女性風險較低，但這些差異可能反映不同地區農業結構與性別分工。因此，本研究提供不同地區情境下的重要觀察，並呼籲未來研究應針對性別在 CKDu 發病過程中所扮演的角色進一步釐清。
  - 論文相關討論段落：第 31 頁。
9. 第二章、第三章使用合併橫斷面資料（pooled cross-sectional data），如何處理同一受檢者多次參與的 repeated measurement 問題？
- 回應：感謝委員提出此重要的研究設計議題。第二章至第四章所使用的資料（包括彰化萬人整合式篩檢計畫 CHCIS 及全國成人健檢資料 NAHE）皆屬合併橫斷面設計，亦即將不同年度中自願參與者之健康檢查結果加以整合。由於

CHCIS 初期資料無法辨識個別受檢者身分，無法進行年度間的紀錄串聯，這部分的統計分析問題已在第二章的研究限制說明。後期取得部分識別資訊後，為避免重複測量造成統計偏誤，我們統一僅納入每位參與者首次參與健檢的紀錄。此納入原則已於第三章與第四章的研究方法中說明。進一步分析資料顯示，具多次參與紀錄之受檢者僅約佔總樣本的 10%，若僅保留具重複測量者，將大幅限縮樣本規模並產生選擇偏差。此外，成人健檢在 40 - 64 歲族群為每三年一次、65 歲以上族群則為每年一次，若納入重複測量資料，亦需考慮不同年齡族群的檢查頻率差異，將顯著增加模型建構與解釋的複雜度。綜合考量資料特性與樣本代表性，本研究在第三章與第四章採納僅使用每位受檢者第一次資料的設計，以兼顧分析效率與效度。

- 論文相關討論段落：第二章（第 13 頁）、第三章（第 26 頁）、第四章（第 44 頁）。

10. 第二章、第三章僅比較彰化縣中、低都市化程度鄉鎮，是否因都市化層級範圍有限而降低比較的意義？

- 回應：感謝委員提出此問題，都市化程度確實是慢性腎臟病研究中重要的社會決定因子（social determinant）。本研究採用國內常用的全國都市化分級系統（由劉介宇與梁賡義等學者提出）<sup>20</sup>，原始設計為將全台灣各鄉鎮依都市化程度分為七級，後續多數研究將其合併為高、中、低三級。然如委員所指出，彰化縣屬於中小型都市縣市，僅有中度與低度兩個都市化層級，因此在分析上的確無法全面涵蓋全國都市化分布的多樣性，這一限制在解釋研究結果時需審慎。然而，在回歸分析中納入都市化程度變項，目的在於控制區域社會環境的潛在干擾因子，例如基礎建設、醫療資源可近性、生活型態等可能對 CKDu 盛行率造成影響的背景因素。即使分類層級受限於研究場域，仍有助於模型調整與干擾因子的控制。因此，我們仍在多元羅吉斯回歸中將都市化程度（中 vs 低）作為解釋變項之一，屬於標準調整做法。
- 論文相關討論段落：第二章（第 8 頁）、表一（第 15 頁）、第三章（第 27 頁）。

## 全國農民研究（第四章）



11. 第四章以農民保險身分判定農民，可能存在誤分類問題，需說明其限制。
  - 回應：感謝委員建議。已於第四章的「研究代表性與限制」段落強化說明，使用農民健康保險狀態判定農民身分可能誤將非實際從事農業者（如農會職員）納入，導致職業暴露的誤分類偏誤，影響 CKDu 與 CKD 風險估計的準確性。本研究農民比例（13.4%）略高於 2015 年台灣農業普查報告的 11.5%，進一步支持此限制的潛在影響。<sup>42</sup> 建議未來研究結合職業問卷或現場調查以提高分類準確性。修改內容與現有討論段落整合，確保清晰回應誤分類問題。
  - 論文修改位置：第四章（研究代表性與限制，第 51 頁）。
12. 使用 eGFR<60 定義 CKD，腎功能指數接近 60 可能為暫時性變化，是否考慮更嚴格的 CKD IIIB (eGFR<45) 定義？
  - 回應：感謝委員建議。本研究採用 eGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 作為 CKD 流行病學定義，該標準為國際 CKD 與 CKDu 研究的主流定義，具流行病學意義並利於與其他研究比較。<sup>23 24 25</sup> 針對委員建議以更嚴格的 eGFR<45 (CKD IIIB) 定義，本研究認同其可提高特異性，未來可作為敏感性分析參考。然而，我們旨在探討職業與環境因子對 CKD 風險的整體影響，採用 eGFR<60 可涵蓋較廣病例，確保統計效力。此外，受限於全國成人健檢資料庫（來自衛福部資料科學中心）的使用期限，無法重新存取資料進行額外分析。值得注意的是，在第五章居家高齡衰弱者研究中，我們採用三種操作定義（eGFR 年化下降>5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year、血清肌酸酐上升≥0.3 mg/dL、改以 Cystatin C 計算 eGFR）進行敏感性分析，增強結果穩健性。未來若有機會重複資料分析，我們也考慮以 eGFR<45 進行敏感性分析，以進一步提升臨床意義。已於第四章的「研究代表性與限制」段落新增說明，強調 eGFR<60 可能納入暫時性變化的限制，並提及未來進行額外分析的可能性。
  - 論文修改位置：第四章（研究代表性與限制，第 51 頁）。
13. 未提供台灣各地區（北、中、南、東）CKDu 盛行率比較，是否有相關數據？
  - 回應：感謝委員提出寶貴建議。確如 STROBE 報告指引針對觀察性研究的建議，揭露盛行率有助於讀者更全面理解疾病負擔的實際差異。本研究主軸雖聚焦於探討農職與 CKD 或 CKDu 的關聯，並控制地區因素作為潛在干擾變項，

但我們也同意呈現各地區盛行率有重要的流行病學參考價值。因此，我們根據原始資料重新計算並彙整北部、中部、南部、東部與離島地區的 CKD 及 CKDu 在農民與非農民族群中的盛行率。此補充分析結果已整理於表十八，並新增於第四章討論段落。整體而言，中南部地區相較於北部，農民與非農民之 CKD 與 CKDu 盛行率皆偏高。儘管本研究未深入探討地區成因差異，但此分析提供台灣 CKD/CKDu 分布現況的初步輪廓，未來可作為相關研究參考。

- 論文修改位置：第四章（台灣地區性 CKD 與 CKDu 盛行率概況，第 48 頁）。

14. 建議比較世界各國 CKDu 及洗腎盛行率，緯度與氣候是否形成顯著趨勢？除了緯度與溫度外的其他影響因子有哪些？並提出對台灣的啟示。

- 回應：感謝委員建議。本論文已於第四章討論段中增列相關內容，以下補充說明。首先，根據 2024 年美國 USRDS 腎病年報（United States Renal Data System Annual Data Report），台灣為全球 ESRD 與透析盛行率最高之國家（2022 年 ESRD 盛行率為 3,806 人／百萬；透析為 3,552 人／百萬），遠高於美國、日本、韓國與新加坡等先進國家。此一現象除反映腎病負擔外，也與台灣之透析政策、醫療可近性與健保制度密切相關。其次，為探討非傳統病因之角色，我們整合國際文獻並於 2025 年發表一篇系統性回顧與統合分析，指出農業工作者罹患 CKD 之勝算比為 2.12 倍（95% 信賴區間為 1.75–2.58），其中高溫每升高 1°C，CKD 風險上升 8%（勝算比為 1.08，95% 信賴區間為 1.01–21.16）；而緯度與 CKD 風險則呈現負相關（勝算比為 0.96，95% 信賴區間為 0.94–0.98），顯示地理與氣候變項對 CKDu 風險具顯著調節效果。其他非傳統危險因子尚包括：飲用地下水、瘧疾感染、低水攝取、農藥暴露、飲酒與體重過輕等。最後，儘管台灣農民與中美洲、南亞等 CKDu 高盛行地區在緯度與農業背景上具有部分相似性，然而實際盛行率仍遠低於這些熱帶高風險地區，可能與台灣醫療資源豐富、農業型態差異、職業衛生制度較完善等因素有關，顯示 CKDu 的形成具有明顯的地區特異性與多因素交互作用。
- 論文修改位置：第四章（CKDu 與末期腎病的國際比較及非傳統危險因子探討，第 48 頁）。

15. 建議強調台灣農民與國際 CKDu 盛行國家農民的特徵差異，以凸顯台灣研究脈絡的獨



特性。

- 回應：感謝委員建議。本論文於第四章討論章節中，透過「CKDu 與末期腎病的國際比較及非傳統危險因子探討」以及「臺灣農業型態的特殊性」兩節內容，具體呈現相關比較與反思。儘管台灣與熱帶 CKDu 高盛行地區（如中美洲與南亞）在緯度與部分農業背景上具相似性，然而實際農業環境與職業風險大不相同。例如：台灣農業以小型家庭式經營為主、缺乏大規模企業化農場，且多數農業工作者為高齡自僱者，缺乏正式職業衛生訓練；相較於中美洲大量從事高強度農業勞動的年輕男性勞工，台灣農民的勞動型態與暴露風險明顯不同。此外，台灣農作物以水稻為主，自動化農機普及，亦可能降低熱暴露的頻率與強度。這些差異可解釋本研究雖觀察到農民的 CKDu 風險略高於非農民，但整體盛行率仍明顯低於國際熱點區域，顯示高溫與職業危害的影響在台灣可能受多重因素調節（如醫療可近性、氣候條件、勞動型態等）。
- 論文相關討論段落：第四章（第 48 頁）。

## 居家高齡衰弱者研究（第五章）

16. 第五章探討低溫暴露與 pKI 的關聯，是否考慮急性心血管事件或感染等其他因素對腎損傷的影響？

- 回應：感謝委員提出重要問題。我們確實於研究過程中有記錄居家病人的住院事件。根據每次受檢回顧其過去 30 日內是否曾因急性事件（感染症、心血管疾病等）而住院，整體觀察期間共記錄到 5 次急性事件住院，其中 3 次發生於病例期間，2 次發生於對照期間。進一步以 GEE 模型分析發現，急性事件住院（過去 30 日內）對 pKI 的勝算比為 1.66 (95% 信賴區間為 0.19–14.83, P 值為 0.65)，未達統計顯著，且信賴區間較廣，可能是因為樣本數仍不足作為穩健推論依據。儘管此次分析中未觀察到急性事件對 pKI 有顯著影響，但考量致病機轉，理論上如病人因急性感染住院，若伴隨急性腎損傷且出院後腎功能未恢復，可能在居家受檢時符合 pKI 定義。因此，若本研究後續擴大觀察數並延長追蹤時間，將有助於釐清潛在關聯。
- 論文修改位置：第五章討論（環境非理想溫度對急性健康事件與腎損傷之潛在影響，第 75 頁）。



17. 針對 creatinine 在老年人的限制及 Cystatin-C 的優勢，建議補充相關討論。

- 回應：感謝委員寶貴建議。確實在高齡衰弱族群中，由於肌酸酐受肌肉量影響，可能血清肌酸酐偏低，進而高估腎絲球過濾率。<sup>98</sup> 因此本研究除了採用肌酸酐推算腎絲球過濾率作為主要腎功能指標，亦測量血清胱蛋白 C (cystatin C)，並依據 CKD-EPI 公式分別估算腎功能，並納入 pKI 的定義與敏感性分析中。在替代定義-2 (alternative definition-2) 中，我們以胱蛋白 C 推算的腎絲球過濾率下降速度 $>5\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2/\text{year}$  作為事件替代定義，用以補充 主要定義之侷限，並驗證結果的一致性。
- 論文修改位置：第五章研究（主要觀察結果（primary outcome），第 68 頁）。

18. 針對腎損傷的修復效應及相關生物標記，建議可補充討論。

- 回應：感謝委員寶貴建議。本研究已於討論段落中補充內容，針對腎損傷的潛在修復機轉與相關生物標記進行更完整的說明。首先，根據本研究觀察，pKI 事件伴隨 copeptin、NGAL 等生物指標的變化，推測可能與抗利尿激素路徑、交感神經活化及腎小管間質損傷有關。進一步綜合文獻發現，部分尿液或血液生物指標如 NGAL、TIMP-2、IGFBP7 與 CCL14 等可作為預測急性腎損傷的正向指標；而 CXCL11、CXCL2/3、PDGF-C、ghrelin、EGF、neuregulin-1 等蛋白則與腎功能恢復具正相關，有潛力作為預測修復能力之指標。此類生物指標若能進一步應用於居家醫療場域，將有助於早期識別高齡衰弱族群腎損傷的可逆性與預後風險。
- 論文修改位置：第五章討論（疑似腎損傷與相關生物指標變化，第 76 頁）。

19. pKI 定義可能過於敏感，可能將正常的腎功能波動誤判為腎損傷，影響結果的穩健性。建議考慮其他替代定義或絕對值標準，以提高診斷特異性。

- 回應：感謝委員對 pKI 定義問題的指正。在第五章的主要 pKI 定義為 eGFR 年化下降超過  $5\text{ mL/min}/1.73\text{ m}^2/\text{year}$ ，該標準參考自 KDIGO 臨床指引中對「腎功能快速惡化（rapid progression）」的描述，並考量居家醫療病人每 1–3 個月接受醫訪，因此採當次 eGFR 與前一次檢驗相比計算腎功能年化下降速度，以判斷 pKI 發生時間點。考量單一指標可能無法真實反映腎損傷，本研究也納入兩項替代定義進行敏感性分析：(1) 血清肌酸酐上升  $\geq 0.3\text{ mg/dL}$  (常用於

AKI 診斷標準），以及（2）以 Cystatin C 計算之 eGFR 年化下降速率  $>5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year。這三項定義在結果解釋與趨勢上具一致性，支持研究結論之穩健性。此外，本研究發現 pKI 事件同時伴隨多項生物指標的顯著變化，例如尿液 NGAL 濃度上升、血清 copeptin 升高，以及 LF/HF 比值增加等，分別反映腎小管間質損傷、抗利尿激素活化與交感神經活性上升等潛在致病機轉，顯示 pKI 事件具有病生理意義，應非單純的檢驗值波動；此發現也進一步支持 pKI 與低溫暴露之間的關聯性，顯示所採操作型定義在研究脈絡下具實證基礎。

- 論文相關討論段落：第五章研究（研究設計，第 67 頁）。

20. 使用 case-crossover 設計，case period 與 control period 的定義需清楚說明，control period 是否可能發生未檢測的 pKI？

- 回應：感謝委員寶貴建議。本研究在設計病例交叉對照（case-crossover）分析時，依據不同研究目標，分別針對「環境溫度暴露」與「腎損傷相關臨床指標變化」採用兩種觀察架構，並明確定義病例區間（case period）與對照區間（control period）。論文相關段落已加強說明，其研究設計邏輯如下：
  - 在探討環境溫度對 pKI 之滯後效應時（圖 十二），本研究將事件發生當日定義為病例區間，並選擇事件發生前 1 至 3 天作為對照區間，藉此比較短期內的環境溫度變化。此一設計除了能夠捕捉事件前環境溫度變化，也避免 pKI 發生後因病人活動力下降或照護方式改變導致環境暴露干擾。進一步透過平移觀察視窗，可分析不同時間滯後下的暴露效應，估計滯後效應的適當時間範圍。
  - 針對腎損傷相關臨床指標之分析（圖 十三），本研究以實際腎功能檢驗時間點為分析單位，當檢驗結果符合 pKI 定義時視為病例區間，並於同參與者未符合 pKI 定義的最近一次檢驗時間點設定為對照區間。此一設計主要用於探討是否在 pKI 發生時伴隨特定生物指標變化，以驗證其具有生理病理意義，而非僅為隨機變異或誤差。
- 論文修改位置：第五章研究設計（針對腎損傷臨床指標的病例交叉對照，第 68 頁）。

21. 表 十九缺乏年齡變項的摘要統計，建議補充。



- 回應：感謝委員建議。研究結果原以文字方式描述年齡分布情形（受試者年齡中位數為 79.9 歲，四分位距為 18.4 年，接近半數病人年齡超過 80 歲），為因應委員建議並更完整呈現研究對象特徵，已將年齡摘要統計補充完整併入表格中，提供更清楚之資料呈現。
- 論文修改位置：表 十九，第 79 頁。

## 研究資源與技術聲明

本研究獲多項計畫經費支持，包括：

1. 科技部（Ministry of Science and Technology, MOST）研究計畫：

MOST 107-3017-F-002-003、MOST 109-2314-B-002-166-MY3

2. 國科會（National Science and Technology Council, NSTC）研究計畫：

NSTC 113-2314-B-002-063

3. 國立臺灣大學公共衛生學院「群體健康與福祉研究中心（PHRC）」，為教育部「高教深耕計畫」特色領域研究中心之一（計畫編號：NTU-107L9003、112L900403）

4. 國立臺灣大學醫學院附設醫院（台大醫院）研究計畫：

110-M5048

5. 國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院院內研究計畫：

112-HCH075、112-GH023、113-HCH016、113-GH022、114-HCH116、114-HCH036、114-GH011

研究統計分析與技術支援部分，特別感謝：

1. 國立臺灣大學健康資料研究中心

2. 國立臺灣大學醫學院附設醫院新竹臺大分院醫學研究部共同研究室

人工智能工具使用聲明：

本研究在撰寫過程中，作者有限度使用人工智能工具（如 ChatGPT、Grok 等）進行中英翻譯、語句潤飾、結構建議，以及統計程式撰寫的技術參考，並參酌相關專家意見。所有人工智能工具之輸出內容，皆經作者審慎審閱、調整與再確認，確保其符合本研究之學術目的與邏輯架構。惟本研究之問題發想、方法設計、分析邏輯、數據解釋與結論推論，皆由作者負責完成，AI 工具僅為撰寫與語言上的輔助角色，未參與任何實質學術內容之決策。本論文之學術貢獻與責任完全由作者承擔。

