

新北市政府 113 年度自行研究報告

研究報告名稱：

長期環境非適宜溫度暴露與晚期慢性
腎臟病患者透析發生率的關聯：一個
全人口基礎的世代研究

研究機關：新北市立聯合醫院

研究人員：陳世豐

研究期程：113.01.01-113.12.31

新北市政府 113 年度自行研究成果摘要表

計 畫 名 稱	長期環境非適宜溫度暴露與晚期慢性腎臟病患者透析發生率的關聯：一個全人口基礎的世代研究
期 程	自 113 年 1 月 1 日至 113 年 12 月 31 日
經 費	400,000 元
緣 起 與 目 的	<p>一、 分析長期環境非適宜溫度之暴露，對末期腎臟病前期(pre-ESRD)病患長期透析發生率之影響。</p> <p>二、 探索晚期慢性腎臟病患在長期非適宜溫度之暴露的環境下，影響其透析發生率之相關因素。</p>
方 法 與 過 程	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本研究為回溯型全國世代研究 (retrospective national cohort study)。 2. 本研究將以全台灣參與全民健保末期腎臟病前期(pre-ESRD)之病人照護與衛教計劃之患者為研究對象，並收集患者居住地區空氣品質監測站的每日平均溫度及空氣污染物質的資料來執行分析。以參與 pre-ESRD 計劃投保患者的居住地的郵遞區號(zip code)來連結全民健保研究資料庫 (National Health Insurance Research Database; NHIRD)及台灣環保署空氣品質監測資料(Taiwan air quality monitoring database; TAQMD)為研究資料來源，收納從 2008/01/01 到 2021/12/31 參與 pre-ESRD 計畫之成年患者(≥18 歲)，追蹤病患至發生透析、死亡(病患退保及認定為死亡)、或 2022 年 12 月 31 日；探索長期環境非適宜溫度的暴露對於這群患者透析發生率之影響。 3. 本研究將納入 pre-ESRD 病患之年齡、性別、CKD 嚴重度分級、共病症(如:糖尿病、高血壓、心血管疾病、中風、肝硬化等)、查爾森共病指標 (Chalson Comorbidity index; CCI)、月投保薪資、環境 PM2.5 平均濃度、環境相對濕度

	<p>(relative humidity)、以及居住地區都市化程度 (urbanization level) 為研究分析師共同變項。過程中將以 Cox 比例風險回歸分析 (Cox proportional hazard regression analysis) 來檢視在不同模型下，長期環境非適宜溫度的暴露對末期腎臟病前期患者之透析發生率的影響。</p>
<p>研究發現及建議</p>	<p>一、結論</p> <p>本研究揭示長期非適宜環境溫度暴露對末期腎病前期 (pre-ESRD) 患者進展至透析和死亡風險的顯著影響。長期累積高溫日的暴露可能具有一定保護作用，與透析發生和死亡風險降低相關，這或許與在長期高溫環境下產生的熱適應機制有關。而長期寒冷日的暴露則顯著增加透析發生和死亡的風險，可能因血管收縮、炎症反應及心血管負擔加重等生理影響所致。本研究強調了環境溫度在腎臟健康管理中的關鍵角色，尤其是針對寒冷環境的應對措施需要特別關注。此外，研究展示了綜合考量濕度和 PM_{2.5} 的價值，有助於全面理解環境因素對健康結果的影響。</p> <p>二、建議</p> <p>1. 政策與環境調適</p>

政府和公共衛生機構應推動針對氣候影響的政策，特別是在寒流來臨時(尤其是台灣北部)，加強暖氣設備及相關醫療資源的普及。同時，應鼓勵高溫地區(尤其是台灣南部)的慢性腎臟病患者延續適應性行為以減少透析發生及死亡風險。

2. 患者教育與防護

致力於提高腎病患者及其家屬對溫度相關健康風險的認識。提供實用建議，如適應寒冷和炎熱天氣的方法，包括避免極端溫度、保持適當水分和規避高風險時段的戶外活動。

3. 臨床干預與追蹤

在臨床實踐中，針對長期暴露於寒冷環境的慢性腎臟病患者，加強對心血管健康和炎症指標的監測，預防疾病進一步惡化。對於高溫時需在戶外勞動的患者，也應關注潛在的合併症和長期風險。

4. 後續研究方向

	<p>建議進行補充研究以克服本研究的限制，探索室內溫度、個體健康行為及設備使用（如暖氣與空調）對結果的影響。同時，未來研究可進一步調查較早期腎病患者及已接受透析人群的環境溫度影響。</p> <p>5. 跨領域合作</p> <p>鼓勵腎臟病學、環境健康及公共政策領域的專家合作，共同制定以數據為基礎的干預措施，提升患者在不同氣候條件下的生存和生活質量。</p>
備註	<p>本研究為全球第一個以全人口資料庫，探索氣候變遷所致的長期環境非適宜溫度暴露與嚴重慢性腎臟病患者的透析發生率及死亡率的相關性。</p>

研究內容

壹、摘要

研究目的：

氣候變遷所導致的極端溫度對腎臟健康造成的衝擊，目前已知短期的極端高溫環境暴露(如熱浪來襲時)可能導致急性腎損傷 (Acute Kidney Injury, AKI)；然而，對於長期累積的環境非適宜溫度的暴露對於腎臟健康的影響，目前的研究仍非常有限。

台灣的透析患者盛行率高居全球第一，已造成醫療體系及社會經濟之沉重負擔；因此，發掘新興透析風險因子從而致力減少透析發生率，以成為公共衛生之重要課題。晚期CKD (advanced CKD)患者為進展至透析之易感族群，本研究將針對末期腎臟病前期 (pre-ESRD; CKD stage 3b-5) 患者，探索長期環境非適宜溫度(non-optimal temperature)之累積暴露與透析發生率及死亡率的關聯性。

本研究目的：

- 一、 分析長期環境非適宜溫度之暴露，對末期腎臟病前期(pre-ESRD)病患長期透析發生率及死亡率之影響。
- 二、 探索晚期慢性腎臟病患在長期非適宜溫度之暴露的環境下，影響其透析發生率及死亡率之相關因素。

研究方法：

本研究為回溯型全國世代研究 (retrospective national cohort study)。以全台灣參與全民健保末期腎臟病前期(pre-ESRD)照護與衛教計劃之患者為研究對象，並收集患者居住地區空氣品質監測站的每日平均溫度及空氣污染物質的資料來執行分析。以參與pre-ESRD計劃投保患者的居住地的郵遞區號(zip code)來連結全民健保研究資料庫(National Health Insurance Research Database; NHIRD)及台灣環保署空氣品質監測資料(Taiwan air quality monitoring database; TAQMD)，收納從2008/01/01到2021/12/31參

與pre-ESRD計畫之成年患者(≥ 18 歲)，追蹤病患至發生透析、死亡、或2022年12月31日；探索長期環境非適宜溫度的暴露對於這群患者透析發生率之影響。研究分析納入pre-ESRD病患之年齡、性別、CKD 嚴重度分級、共病症(如:糖尿病、高血壓、心血管疾病、中風、肝硬化等)、查爾森共病症指標 (Chalson Comorbidity index; CCI)、月投保薪資、環境PM_{2.5} 平均濃度、環境相對濕度 (relative humidity)、以及居住地區都市化程度 (urbanization level)等共同變項。過程中以Cox比例風險回歸分析(Cox proportional hazard regression analysis)來檢視在多變數Cox迴歸模型下，長期環境非適宜溫度的暴露對末期腎臟病前期(pre-ESRD)患者之透析發生率及死亡率的影響。

研究結果:

在多變數Cox迴歸模型中，納入年齡、性別、居住地都市化程度、月收入共病症、及查爾森共病症指標後，在我們針對末期腎病前期患者的研究中發現:

一、追蹤期間累積高溫日比例每增加1%，在日均溫度超過30°C、32°C和34°C時，進展至透析的風險分別降低5%、3%和6%。相對地，累積低溫日比例每增加1%，則與進展至透析的風險增加16%相關。

當以追蹤期間高溫日的平均溫度作為暴露指標時，我們發現，日均溫度每高於30°C、32°C和34°C增加1°C，分別與進展至透析的風險降低34%、33%、和14%相關。相反地，累積低溫日的平均溫度每增加1°C，則與進展至透析的風險增加31%相關。

二、追蹤期間累積高溫日比例每增加1%，在日均溫度超過30°C、32°C和34°C時，死亡風險分別降低3%、2%和5%。相對地，累積低溫日比例每增加1%，則與死亡風險增加11%相關。

當以追蹤期間高溫日的平均溫度作為暴露指標時，我們發現，

日均溫度每高於30°C、32°C和34°C增加1°C，分別與死亡風險降低29%、29%和5%相關。相反地，累積低溫日的平均溫度每增加1°C，則與該結果風險增加19%相關。

三、在追蹤期間具有不同高溫日暴露百分比的組別（0 - 26%、26 - 30%、30 - 33%及33 - 52%）之間的累積透析發生率差異。相較於高溫日暴露百分比為0 - 26%的組別，高溫日暴露百分比為33 - 52%的組別顯示累積透析發生率顯著較低（在10年追蹤期間為18.5% vs. 22.7%，趨勢檢定 $p < 0.001$ ），而26 - 30%及30 - 33%組別則與參考組別之間無顯著差異。

同樣地，我們以低溫日的時間加權累積作為暴露指標，評估不同低溫日暴露百分比（0 - 1%、1 - 3%、3 - 4%及4 - 42%）組別之間的累積透析發生率。低溫日暴露百分比為4 - 42%的組別，與0 - 1%組別相比，累積透析發生率顯著較高（在10年追蹤期間為25.81% vs. 20.99%，趨勢檢定 $p < 0.001$ ），而1 - 3%及3 - 4%組別則與參考組別之間無顯著差異。

四、在追蹤期間具有不同高溫日暴露百分比的組別（0 - 26%、26 - 30%、30 - 33%及33 - 52%）之間的死亡率差異。高溫日暴露百分比為0 - 26%的組別在10年追蹤期間的死亡率為41.8%，而26 - 30%、30 - 33%及33 - 52%組別的死亡率分別為31.7%、24.3%及26.6%（趨勢檢定 $p < 0.001$ ）。

同樣地，我們以低溫日的時間加權累積作為暴露指標，評估不同低溫日暴露百分比（0 - 1%、1 - 3%、3 - 4%及4 - 42%）組別之間的死亡率。低溫日暴露百分比為4 - 42%的組別，與0 - 1%組別相比，死亡率顯著較高（10年追蹤期間為42.5% vs. 29.06%）。相比之下，1 - 3%組別與參考組別之間無顯著差異，而3 - 4%組別的死亡率則低於參考組別（22.5% vs. 29.06%）。整體分析顯示，較高的低溫日暴露百分比與顯著增加的死亡率相關（趨勢檢定 $p < 0.001$ ）。

貳、 主旨及背景說明

氣候變遷所導致的極端溫度對腎臟健康造成的衝擊，除了已知短期極端高溫環境可能導致急性腎損傷 (Acute Kidney Injury, AKI) 之外，傳統觀點認為，透過反覆發生的AKI也可能引發慢性腎臟病 (Chronic Kidney Disease, CKD)。在台灣，已有研究指出曾因熱傷害而到急診就醫的患者，日後罹患CKD或末期腎臟疾病的風險均高於對照組。然而，對於長期累積的環境非適宜溫度的暴露對於腎臟健康的影響，目前的研究仍非常有限。

台灣的透析患者盛行率高居全球第一，已造成醫療體系及社會經濟之沉重負擔；因此，發掘新興透析風險因子從而致力減少透析發生率，以成為公共衛生之重要課題。晚期CKD (advanced CKD)患者為進展至透析之易感族群，本研究將針對末期腎臟病前期 (pre-ESRD; CKD stage 3b-5) 患者，探索長期環境非適宜溫度(non-optimal temperature)之暴露與透析發生率及死亡率的關聯性。

參、 相關研究、文獻之探討

一、全球的慢性腎臟病 (CKD)

慢性腎臟病 (CKD) 是一種普遍存在的疾病，影響了全球超過10%的人口，受影響人數超過8億人 (Kovesdy, 2022)。儘管地理分布存在差異，全球CKD的發病率從1990年到2016年增加了89%，患病率則增加了87% (Xie et al., 2018)。慢性腎臟病造成的全球疾病負擔 (GBD) 顯著，2017年有120萬人因CKD死亡，並導致3,580萬年失能調整生命年 (DALYs) (Lancet, 2020)。值得注意的是，CKD已成為主要死因之一，2017年排名第12位，並預計到2040年將成為全球第5大死因 (Kovesdy, 2022)。當CKD進展至末期腎臟病 (ESRD) 時，會帶來更為複雜且沉重的負擔。與一般人群相比，ESRD患者的死亡風險更高 (van Walraven et al., 2014)，美國、歐洲和日本透析患者的5年存活率分別為39%、41%和60% (Robinson et al., 2016)。

透析患者的健康相關生活品質 (HRQoL) 明顯低於一般人群 (Chen et al., 2016)，這不僅增加了住院率，也提高了死亡率 (Pei et al., 2019)。此外，ESRD還因腎臟替代療法的費用帶來巨大的經濟負擔。雖然接受腎臟替代療法的患者僅佔全球人口的0.038%，但在某些國家，他們的治療費用佔醫療預算的2-4% (Thurlow et al., 2021)。研究表明，全球CKD分佈的地理差異無法單純用糖尿病和高血壓等傳統因素解釋。其他因素，如環境的惡化，可能在這些差異中扮演重要角色 (Tsai et al., 2021; Xu et al., 2018)。

二、台灣的慢性腎臟病 (CKD)

在台灣，估計總體慢性腎臟病 (CKD，第1至第5期) 的盛行率為11.9%，而中度至重度CKD (第3至第5期) 的盛行率為6.7%。此盛行率隨年齡增長而增加，全因死亡率也隨著CKD分期的進展而上升 (Wen et al., 2008)。末期腎臟病 (ESRD) 多由CKD進展而來。根據美國腎臟資料系統的年度報告，台灣的ESRD透析盛行率為全球最高 (USRDS, 2022)。值得注意的是，透析的年度發病率和盛行率仍持續上升，尤其是在老年男性人口中。因此，透析患者的粗盛行率已增加至每百萬人3,587例，導致因ESRD相關的合併症與死亡率、失能及醫療支出上升，對台灣社會構成沉重負擔 (Lai et al., 2022)。2018年，透析患者僅佔台灣總人口的0.36%，但其醫療支出卻佔全民健保年度總支出的超過9% (國家衛生研究院, 2021)。

為應對這一情況，台灣政府於2007年啟動了一項全國性的pre-ESRD計畫，針對第3b至第5期CKD患者 (即末期腎臟病前期) 實施多專科照護。2011年，該計畫擴展至第1至第3a期的CKD患者 (Yang et al., 2020)。事實證明，這項全國性的腎臟照護計畫改善了患者的治療結果，同時實現了醫療成本的可持續降低 (HWANG et al., 2010)。然而，CKD預防計畫的資源主要集中於具有已知CKD風險因素的患者，例如糖尿病、高血壓、吸菸、肥胖、長期使用草藥或慢性

鉛中毒等。探索新的潛在因素，特別是環境因素，如空氣污染及極端異常溫度，需要我們更多的努力，並應將其納入CKD篩檢計畫中 (HWANG et al., 2010)。

三、環境暴露與慢性腎臟病

由環境風險引起的全球疾病負擔 (GBD) 已成為全球公共衛生的重大挑戰。根據世界衛生組織 (WHO)，可改變的環境因素導致了 1,370 萬人死亡，占全球疾病負擔的 24% (WHO, 2018)。

由於腎臟負責過濾和濃縮大部分環境毒素並排世代謝廢物，因此腎臟是環境暴露毒性作用的主要目標 (Lash, 2019; Tsai et al., 2021; Xu et al., 2018)。傳統的環境毒素，如重金屬、有機溶劑及其衍生物、食物與藥物污染物，以及其他非金屬 (例如鄰苯二甲酸鹽和雙酚A)，已被相對充分研究並證實與CKD的發展有關 (Lash, 2019; Soderland et al., 2010; Tsai et al., 2021; Xu et al., 2018)。然而，新興的環境風險因素，如空氣污染和由氣候變遷引起的熱負荷，可能與CKD的發展相關，正日益引起全球研究者的關注 (Alayyannur and Ramdhan, 2022; Wu et al., 2020)。

四、熱負荷與慢性腎臟病

由全球暖化引起的氣候變遷對全球人類健康構成了重大威脅，通過多重壓力源 (包括極端氣候事件、空氣污染、水與食物不安全以及平均氣溫升高) 導致多種器官疾病 (Watts et al., 2015)。依據目前已知的氣候變遷影響及預測未來的潛在高風險和災難性後果，使2015年《柳葉刀》健康與氣候變遷委員會聲明，應對氣候變遷可能是21世紀最重要的健康機遇 (Watts et al., 2015)。

在氣候變遷議題中，腎臟扮演著核心角色。腎臟在防止熱相關損傷中發揮關鍵作用，但也成為熱負荷損害的主要目標器官之一。在與熱相關的腎臟疾病中，急性腎損傷 (AKI) 和腎結石最常與高環境

溫度相關 (Barraclough et al., 2017; Borg and Bi, 2021; Sasai et al., 2023)。研究顯示，在運動性熱中暑患者中，25 - 35%會發生急性寡尿性腎衰竭，而在典型熱中暑患者中，發生率為5% (Liu et al., 2020)。AKI風險增加是因為極端高溫下的低血容量、橫紋肌溶解、或炎症誘發所致。反覆的AKI事件可能導致CKD，最終進展為需要腎臟替代療法的腎衰竭，而CKD患者對AKI的易感性更高 (Borg and Bi, 2021; Sasai et al., 2023)。

近期在世界多個地區發現了不明病因的CKD流行病，主要發生在氣候暖熱的中低收入國家中，農業工人因反覆暴露於職業性熱負荷而受影響 (Borg and Bi, 2021; Lunyera et al., 2016; Sasai et al., 2023)。這種現象被稱為熱負荷腎病，可能是全球暖化引起的首批流行病之一 (Glaser et al., 2016)。然而，在氣候暖熱的高收入已開發國家，擁有較充足的因應氣候變遷的調適資源，在全球暖化的洪流中，環境的高溫是否也會對人們的腎臟健康造成衝擊呢？

值得注意的是，關於低溫對於腎臟疾病的發生及進展的流行病學研究仍非常有限，Park等人在韓國的研究發現，氣溫高於25或低於零下10度與腎臟功能下降有關 (Park et al., 2024)。而且，大部份環境溫度對腎臟健康影響的研究，著重於短期極端異常溫度現象與於腎臟病急性發作的關聯。

五、台灣的氣候特性與慢性腎臟病的挑戰

台灣的地理範圍涵蓋了亞熱帶和熱帶地區。作為全球社群的一員，台灣同樣面臨全球暖化與氣候變遷的影響，這些影響包括地表溫度升高 (圖8)、季節顯著改變 (如夏季延長、冬季縮短)，以及極端天氣事件 (如極端高溫、極端降雨次數增加及嚴重颱風比例上升) (環境保護署, 2023)。

在台灣，少數研究已報告極端溫度暴露與腎病急性事件 (如住院 (Lin et al., 2013)、急診就診、門診就診及死亡 (Zafirah et

al., 2022)) 之間的關聯。在Tseng等人於2020年的一個世代研究中，發現曾因熱傷害而至急診就診的患者，其罹患CKD的風險比對照組高出4.37倍 (Tseng et al., 2020)。然而，長期累積的非適宜溫度(高溫及低溫)對慢性腎臟病 (CKD) 人口造成的疾病負擔仍然未知。

本研究將針對末期腎臟病前期 (pre-ESRD; CKD stage 3b-5) 患者，探索長期環境非適宜溫度(non-optimal temperature)之累積暴露與透析發生率及死亡率的關聯性。研究目的為：

1. 分析長期環境非適宜溫度之暴露，對末期腎臟病前期(pre-ESRD)病患長期透析發生率及死亡率之影響。
2. 探索晚期慢性腎臟病患在長期非適宜溫度之暴露的環境下，影響其透析發生率及死亡率之相關因素。

肆、研究方法

一、資料來源

(一) 全民健康保險研究資料庫 (NHIRD)

為促進全民健康，台灣政府於1995年3月1日啟動全民健康保險 (NHI) 計畫。NHI是一種強制性單一支付者的健保系統，截至2021年底，其涵蓋率已達台灣總人口的99.8% (全民健保署, 2021)。截至2022年，台灣92.04%的醫療機構已與NHI簽約 (行政院, 2023)。醫師有義務將申報數據上傳至健保署。自2000年起，這些去識別化的申報數據被整理並發布為全民健康保險研究資料

(NHIRD)，並於2002年向公眾提供研究用途 (Lin et al., 2018)。NHIRD包含多種數據集，如受益人註冊資料、門診申報資料、住院申報資料、重大傷病患者註冊資料、合約醫療機構註冊資料、藥物處方註冊資料，以及合約藥局處方費用資料 (Lin et al., 2018)。研究者可以利用加密的個人識別碼 (PIN) 連結這些數據集，以獲取患者層級的人口學特徵資訊 (Hsieh et al., 2019; Lin et al.,

2018)。

2016年之前，國家衛生研究院提供三個隨機抽樣資料集，即長期健保資料庫 (LHID 2000、LHID 2005、LHID 2010)，每個資料集包含100萬名受試者。此外，針對特定疾病的抽樣資料集，其抽樣數量限制為台灣人口的10%。自2016年起，健保數據已遷移至健康福利資料科學中心 (HWDC)，研究者需在資料科學中心內進行現場分析，以保護NHI受益者的隱私 (Hsieh et al., 2019)。雖然此規定增加了研究的成本與時間，但HWDC提供了全人口數據集，研究者可以通過加密的個人資訊碼將NHIRD與其他資料集連結，進一步擴展研究範疇 (Hsieh et al., 2019)。這些附加資料集包括政府調查、健康調查、疾病登記、福利登記及社會報告系統資料。儘管針對NHIRD的驗證研究有限，大多數研究顯示其對各種診斷的陽性預測值超過70% (Lin et al., 2018)。全人口NHIRD數據的可用性為生物醫學研究提供了具代表性、全面性、強大且具有普遍適用性的實際證據。

(二) 台灣空氣品質監測系統(TAQMD)

由於地理位置及工業化進程，台灣面臨空氣污染的挑戰，尤其是都市地區。為應對這一問題，台灣環境保護署 (EPA) 於1993年建立了空氣品質監測系統。多年來，這一系統持續擴展並變得更加先進。截至2022年，環保署已在全台設立85個空氣品質監測站，主要集中在都市及工業區，並在郊區及離島設有少數監測站。這些監測站收集來自不同環境的空氣品質數據，提供對全台空氣污染程度的全面了解。這些監測站測量的空氣污染物包括細懸浮微粒 (PM_{2.5} 和 PM₁₀)、二氧化氮 (NO₂)、二氧化硫 (SO₂)、臭氧 (O₃)、一氧化碳 (CO) 和揮發性有機化合物 (VOCs) (環保署空品監測站, 2023; 環保署空氣品質指標, 2023); 另外，監測站也測量環境溫度、濕度、降雨量、風向、風速等氣象因子。每個監測站每小時發布測量

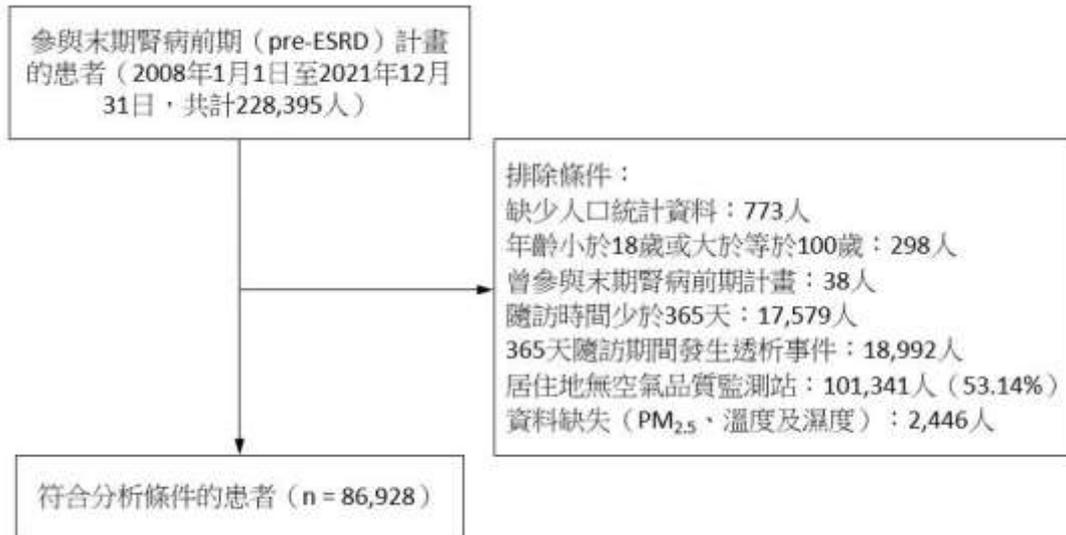
數據，所有這些數據構成了台灣空氣品質監測資料庫（TAQMD）。

本研究結合上述台灣兩大全國性的資料庫進行資料蒐集。

二、研究族群

自2007年以來，台灣全民健康保險（NHI）已實施末期腎病前期（pre-ESRD）計畫，旨在為慢性腎臟病（CKD）3b至5期的患者提供全面的醫療照護。本研究將以全台灣參與全民健保末期腎臟病前期（pre-ESRD）之病人照護與衛教計畫之患者為研究對象，並收集患者居住地區空氣品質監測站的每日平均溫度及空氣污染物質的資料來執行分析。以參與pre-ESRD計畫（NHI醫令代碼：P3402C）投保患者的居住地的郵遞區號（zip code）來連結全民健保研究資料庫（National Health Insurance Research Database；NHIRD）及台灣環保署空氣品質監測資料（Taiwan air quality monitoring database；TAQMD），收納從2008/01/01到2021/12/31參與pre-ESRD計畫之成年患者（ ≥ 18 歲），追蹤病患至發生透析、死亡、或2022年12月31日。

自2016年起，台灣全民健康保險研究資料庫（NHIRD）中的疾病診斷已依據《國際疾病分類第十版臨床修訂本》（ICD-10-CM）進行編碼。我們以末期腎病前期（pre-ESRD）患者因急性上呼吸道感染（ICD-9-CM代碼：460；ICD-10-CM代碼：J00）或過敏性鼻炎/鼻竇炎（ICD-9-CM代碼：472、473、477；ICD-10-CM代碼：J30-J32）就診的診所或醫院位置，作為其居住地區的代表。對於沒有上述門診就診紀錄的患者，我們將其居住地區定義為其在「受益人登記資料」中所記錄的工作地點。在篩選參與者的過程中，我們排除了以下病患：1. 缺少人口學資料，2. 年齡小於18歲或大於等於100歲，3. 先前參與過預防末期腎病（pre-ESRD）計畫，4. 追蹤時間少於365天，5. 追蹤365天內發生透析事件，6. 居住地無空氣品質監測站，以及7. 缺少數據（PM_{2.5}、溫度或濕度）者。經由上述的篩選步驟，本研究總共收納了86,928個pre-ESRD患者（圖一）。



圖一、研究受試者篩選步驟

三、長期非適宜環境溫度暴露之測量

定義：測量病患在追蹤期間之白天(08:00AM-19:00PM)環境溫度

非適宜溫度暴露-白天均溫高於30°C (即為熱天) 或

低於15°C (即為冷天)

(一) 時間加權的非適宜溫度暴露=

(熱天或冷天的累積天數) / 總追蹤天數

(二) 累積非適宜溫度暴露日之平均溫度：熱天平均溫 或 冷天

平均溫

四、結果定義

本研究的主要結果為維持性透析的發生。我們將末期腎臟病前期 (pre-ESRD) 患者申請透析重大傷病卡的日期定義為維持性透析的發生。次要結果為指標日期(index date)後，超過365天發生的死亡事件;有關死亡(日期、地點及原因)的資訊，透過衛生福利部資料科學中心(HWDC)連結至臺灣死亡登記資料庫。對於發生結果的患者，追蹤即告結束；而對於未發生結果(即透析及死亡)的患者，追蹤則持續至2022年12月31日。

五、基礎特徵與研究共變數

我們的分析納入了一些重要的研究族群基本特徵。個人層級的共變數包括年齡(age)、性別(sex)、基礎(收案時)長期PM_{2.5}暴露濃度、基礎(收案時)長期環境相對濕度、糖尿病(DM)、高血壓(HTN)、冠狀動脈疾病(CAD)、心衰竭(HF)、中風(stroke)、肝硬化(liver cirrhosis)、慢性阻塞性肺病(COPD)、惡性腫瘤(malignancy)、查爾森共病症指標(CCI)、月投保薪資等級(monthly insurance salary level: ≤ 19,047、19,047-25,000、≥ 25,000)、以及居住地區都市化程度(the lowest level、low level、high level、the highest level)等。

我們利用健保資料庫(NHIRD)的代碼手冊，在名為「門診就醫費用檔」(CD檔)中辨識出末期腎臟病前期(pre-ESRD)患者的年齡(ID_BIRTHDAY)和性別(ID_SEX)。在健康相關因素方面，我們識別了記錄於NHIRD的門診(CD檔)或住院(DD檔)申報資料中的共病症，這些資料以ICD-9-CM或ICD-10-CM代碼記錄。另外，在郵遞區號層級的因素中，我們納入了每月保險薪資(NHIRD代碼：INS_ATM)及居住地的都市化等級，該等級分為四類：最低都市化、低都市化、高都市化、及最高都市化。

六、統計分析(statistical analysis)

本研究將使用IBM SPSS 22統計軟體進行分析。針對發生結果組(event group)與未發生結果組(non-event group)之末期腎臟病前期(pre-ESRD)患者，他們的基本特性(basic characteristics)中，屬於類別變項(categorical variables)者，如：性別、收案時CKD分級(3&4、5)、共病症、月投保薪資級距、居住地區都市化程度等，以卡方檢定來分析；屬於連續變項(continuous variables)者(如：年齡CCI、baseline PM_{2.5}、baseline relative humidity等)，以單因子變異數分析(one-way ANOVA)來檢定其差異。不同程度的環境

非適宜溫度暴露之末期腎臟病前期(pre-ESRD)患者，其長期透析需求的發生率及死亡率，以多變數Cox比例風險模型(multivariate Cox proportional hazards model)來進行風險分析(risk analysis)，以評估發生長期透析及死亡之風險差異。Cox 迴歸模型中納入的校正因子包括：年齡、性別、基礎(收案時)長期PM_{2.5}暴露濃度、基礎(收案時)長期環境相對濕度、所有本研究列入之共病症、查爾森共病症指標、月投保薪資等級、以及居住地區都市化程度等。另外我們將時間加權非適宜溫度為指標，依熱天及冷天的暴露日數佔追蹤日數的百分比分為四組，以Kaplan-Meier存活分析，審視各組的累積透析生率及死亡率的趨勢及各組之間的差異。

伍、研究發現

一、研究對象的基礎特徵

本研究納入了86,928名居住於可獲得環境溫度、濕度及PM_{2.5}測量數據地區的成年末期腎病前期(pre-ESRD)患者。研究對象的平均年齡為69.1歲，其中56,812名(65.4%)患者年齡超過65歲。平均追蹤時間為4.1年。本研究對象中男性佔多數，共有49,139

(56.5%)。在共病症方面，71,472名(82.2%)末期腎病前期患者患有高血壓，49,798名(57.3%)患者患有糖尿病，20,015(23.0%)患者患有冠狀動脈疾病，9,901名(11.4%)患者患有惡性腫瘤。其他疾病(如慢性阻塞性肺病、肝硬化、心臟衰竭及中風)佔比均少於10%。

在居住地區的都市化程度方面，大多數末期腎病前期患者居住於高都市化地區(42,326人；48.7%)，其次是最高都市化地區(23,357人；26.9%)及低都市化地區(18,637人；21.4%)。比例最少的是居住於最低都市化地區的患者(2,608人；3.0%)。

在社會經濟地位方面，多數參與者(31,531人；36.3%)的月收入為19,047至25,200新台幣元，其次為月收入超過25,200新台幣者

(34.4%)，以及月收入低於19,047新台幣者(29.3%)(表一)。

表一、 Pre-ESRD 患者 (透析或死亡與否) 的基礎特徵

變項	全部 (n = 86,928)	透析		P value	死亡		P value
		是 (n = 19,494)	否 (n = 67,434)		是 (n = 27,524)	否 (n = 59,404)	
年齡, 歲	69.1 ± 13.4	64.0 ± 13.0	70.6 ± 13.1	<0.001	75.2 ± 11.2	66.2 ± 13.3	<0.001
年齡 ≥65 歲	56,812 (65.4)	9,605 (49.3)	47,207 (70.0)	<0.001	22,512 (81.8)	34,300 (57.7)	<0.001
男性	49,139 (56.5)	10,698 (54.9)	38,441 (57.0)	<0.001	15,887 (57.7)	33,252 (56.0)	<0.001
居住地都市化程度				<0.001			<0.001
最低度	2,608 (3.0)	512 (2.6)	2,096 (3.1)		935 (3.4)	1,673 (2.8)	
低度	18,637 (21.4)	4,394 (22.5)	14,243 (21.1)		5,991 (21.8)	12,646 (21.3)	
高度	42,326 (48.7)	9,307 (47.7)	33,019 (49.0)		13,572 (49.3)	28,754 (48.4)	
最高度	23,357 (26.9)	5,281 (27.1)	18,076 (26.8)		7,026 (25.5)	16,331 (27.5)	
月收入, NTD				<0.001			<0.001
≤19,047	25,475 (29.3)	5,350 (27.4)	20,125 (29.8)		9,461 (34.4)	16,014 (27.0)	
19,047-25,200	31,531 (36.3)	7,315 (37.5)	24,216 (35.9)		10,181 (37.0)	21,350 (35.9)	
≥25,200	29,922 (34.4)	6,829 (35.0)	23,093 (34.3)		7,882 (28.6)	22,040 (37.1)	
共病症							
糖尿病	49,798 (57.3)	12,871 (66.0)	36,927 (54.8)	<0.001	16,766 (60.9)	33,032 (55.6)	<0.001
高血壓	71,472 (82.2)	16,555 (84.9)	54,917 (81.4)	<0.001	23,130 (84.0)	48,342 (81.4)	<0.001
冠狀動脈疾病	20,015 (23.0)	4,012 (20.6)	16,003 (23.7)	<0.001	7,707 (28.0)	12,308 (20.7)	<0.001
慢性阻塞性肺病	6,728 (7.7)	962 (4.9)	5,766 (8.6)	<0.001	3,210 (11.7)	3,518 (5.9)	<0.001
肝硬化	1,862 (2.1)	351 (1.8)	1,511 (2.2)	<0.001	856 (3.1)	1,006 (1.7)	<0.001
心衰竭	4,201 (4.8)	1,078 (5.5)	3,123 (4.6)	<0.001	2,154 (7.8)	2,047 (3.5)	<0.001
中風	2,214 (2.6)	538 (2.8)	1,676 (2.5)	0.032	992 (3.6)	1,222 (2.1)	<0.001
癌症	9,901 (11.4)	1,643 (8.4)	8,258 (12.3)	<0.001	4,001 (14.5)	5,900 (9.9)	<0.001
查爾森共病症指標	4.9 ± 2.5	4.6 ± 2.3	4.9 ± 2.5	<0.001	5.5 ± 2.5	4.6 ± 2.4	<0.001
追蹤年數	4.1 ± 2.5	3.3 ± 2.0	4.4 ± 2.6	<0.001	4.1 ± 2.3	5.1 ± 2.8	<0.001

縮寫： ESRD，末期腎病；PM，懸浮微粒；CKD，慢性腎病；NTD，新台幣；COPD，慢性阻塞性肺疾病

數據呈現方式： 頻率 (%) 或 平均值 ± 標準差

二、以維持性透析發生與否分組之長期非適宜溫度暴露的差異

在我們的末期腎病前期患者研究中，以時間加權累積熱天數作為暴露指標，進展至透析的患者在日均氣溫超過30°C、32°C和34°C的累積熱天暴露日數，分別佔追蹤日數的28.0% (± 6.5)、11.7% (± 5.9) 和1.2% (± 1.2)，而未進展者則分別佔29.2% (± 6.0)、12.6% (± 5.6) 和1.4% (± 1.3)。對於寒冷日數，進展至透析的患者經歷了4.0% (± 4.7) 的時間加權累積，而未進展者則為3.3% (± 4.7)。

以追蹤期間熱天的平均溫度作為暴露指標，進展至透析的患者在累積日均氣溫超過30°C、32°C和34°C的熱天中，平均溫度分別為31.7°C (± 0.4)、32.79°C (± 0.28) 和34.13°C (± 0.12)，而未進展者分別為31.8°C (± 0.4)、32.82°C (± 0.27) 和34.12°C (± 0.10)。相對地，在累積冷天中，進展至透析的患者平均溫度為13.447°C (± 0.377)，而未進展者為13.448°C (± 0.314)。(表二)

三、以死亡發生與否分組之長期非適宜溫度的差異

在我們的末期腎病前期患者研究中，以時間加權累積熱天數作為暴露指標，進展至死亡的患者在日均氣溫超過30°C、32°C和34°C的熱日中，分別佔追蹤日數的28.1% (± 6.4)、11.6% (± 5.7) 和1.1% (± 1.1)，而未進展者則分別佔29.4% (± 5.8)、13.0% (± 5.5) 和1.4% (± 1.3)。對於寒冷日數，進展至死亡的患者經歷了3.8% (± 4.9) 的時間加權累積，而未進展者則為3.1% (± 4.5)。

以追蹤期間熱天的平均溫度作為暴露指標，進展至死亡的患者在累積日均氣溫超過30°C、32°C和34°C的熱日中，平均溫度分別為31.7°C (± 0.4)、32.79°C (± 0.27) 和34.13°C (± 0.12)，而未進展者分別為31.9°C (± 0.4)、32.83°C (± 0.27) 和34.12°C (± 0.10)。相對地，在累積冷天中，進展至死亡的患者平均溫度為13.4°C

(± 0.4)，而未進展者為 13.5°C (± 0.3)。(表二)

表二、發生結果的患者與未發生結果的患者之非適宜溫度暴露差異

結果	發生	未發生	P value
維持性透析			
病患數	19,494	67,434	-
基礎 PM2.5	25.0 \pm 7.4	22.3 \pm 7.1	<0.001
基礎 濕度	69.2 \pm 3.4	68.8 \pm 3.4	<0.001
暴露在熱天(30)總天數 除以 總追蹤天數	28.0 \pm 6.5	29.2 \pm 6.0	<0.001
暴露在熱天(32)總天數 除以 總追蹤天數	11.7 \pm 5.9	12.6 \pm 5.6	<0.001
暴露在熱天(34)總天數 除以 總追蹤天數	1.2 \pm 1.2	1.4 \pm 1.3	<0.001
暴露在冷天總天數 除以 總追蹤天數	4.0 \pm 4.7	3.3 \pm 4.7	<0.001
追蹤期間所有熱天(30)的平均溫度	31.7 \pm 0.4	31.8 \pm 0.4	<0.001
追蹤期間所有熱天(32)的平均溫度	32.79 \pm 0.28	32.82 \pm 0.27	<0.001
追蹤期間所有熱天(34)的平均溫度	34.13 \pm 0.12	34.12 \pm 0.10	0.012
追蹤期間所有冷天的平均溫度	13.447 \pm 0.377	13.448 \pm 0.314	0.834
全因死亡			
病患數	27,524	59,404	-
基礎 PM2.5	25.6 \pm 7.5	21.6 \pm 6.8	<0.001
基礎 濕度	69.3 \pm 3.3	68.8 \pm 3.4	<0.001
暴露在熱天(30)總天數 除以 總追蹤天數	28.1 \pm 6.4	29.4 \pm 5.8	<0.001
暴露在熱天(32)總天數 除以 總追蹤天數	11.6 \pm 5.7	13.0 \pm 5.5	<0.001
暴露在熱天(34)總天數 除以 總追蹤天數	1.1 \pm 1.1	1.4 \pm 1.3	<0.001
暴露在冷天總天數 除以 總追蹤天數	3.8 \pm 4.9	3.1 \pm 4.5	<0.001
追蹤期間所有熱天(30)的平均溫度	31.7 \pm 0.4	31.9 \pm 0.4	<0.001
追蹤期間所有熱天(32)的平均溫度	32.79 \pm 0.27	32.83 \pm 0.27	<0.001
追蹤期間所有熱天(34)的平均溫度	34.13 \pm 0.12	34.12 \pm 0.10	0.003
追蹤期間所有冷天的平均溫度	13.4 \pm 0.4	13.5 \pm 0.3	<0.001

縮寫：PM，懸浮微粒；

數據以平均值 \pm 標準差表示

四、長期非適宜環境溫度暴露對發生維持性透析的影響

在多變數Cox迴歸模型中，納入年齡、性別、居住地都市化程度、月收入共病症、及查爾森共病症指標後，在我們針對末期腎病前期患者的研究中發現，以時間加權累積高溫日的比例作為暴露指

標時，我們的研究顯示，追蹤期間累積高溫日比例每增加1%，在日均溫度超過30°C、32°C和34°C時，進展至透析的風險分別降低5%、3%和6%。相對地，累積低溫日比例每增加1%，則與進展至透析的風險增加16%相關。

當以追蹤期間高溫日的平均溫度作為暴露指標時，我們發現，日均溫度每高於30°C、32°C和34°C增加1°C，分別與進展至透析的風險降低34%、33%、和14%相關。相反地，累積低溫日的平均溫度每增加1°C，則與進展至透析的風險增加31%相關。(表三)

五、長期非適宜環境溫度暴露對全因死亡風險的影響

在多變數Cox迴歸模型中，納入年齡、性別、居住地都市化程度、月收入共病症、及查爾森共病症指標後，在我們針對末期腎病前期患者的研究中發現，以時間加權累積高溫日的比例作為暴露指標時，我們的研究顯示，追蹤期間累積高溫日比例每增加1%，在日均溫度超過30°C、32°C和34°C時，死亡風險分別降低3%、2%和5%。相對地，累積低溫日比例每增加1%，則與死亡風險增加11%相關。

當以追蹤期間高溫日的平均溫度作為暴露指標時，我們發現，日均溫度每高於30°C、32°C和34°C增加1°C，分別與死亡風險降低29%、29%和5%相關。相反地，累積低溫日的平均溫度每增加1°C，則與該結果風險增加19%相關。(表三)

六、依據時間加權的非適宜環境溫度暴露之組別間透析發生率差異

我們以高溫日的時間加權累積作為暴露指標，探討在追蹤期間具有不同高溫日暴露百分比的組別(0-26%、26-30%、30-33%及33-52%)之間的累積透析發生率差異。相較於高溫日暴露百分比為0-26%的組別，高溫日暴露百分比為33-52%的組別顯示累積透析發生率顯著較低(在10年追蹤期間為18.5% vs. 22.7%，趨勢檢定 $p < 0.001$)，而26-30%及30-33%組別則與參考組別之間無顯著差異(圖

2A)。

同樣地，我們以低溫日的時間加權累積作為暴露指標，評估不同低溫日暴露百分比（0 - 1%、1 - 3%、3 - 4%及4 - 42%）組別之間的累積透析發生率。低溫日暴露百分比為4 - 42%的組別，與0 - 1%組別相比，累積透析發生率顯著較高（在10年追蹤期間為25.81% vs. 20.99%，趨勢檢定 $p < 0.001$ ），而1 - 3%及3 - 4%組別則與參考組別之間無顯著差異。（圖2B）

表三、與時間加權累積非最佳溫度天數及其平均溫度相關的透析和死亡風險

結果: 透析	單變數分析		多變數分析*	
預測因子	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
暴露在熱天(30)總天數 除以 總追蹤天數	0.98 (0.98-0.99)	<0.001	0.95 (0.95-0.96)	<0.001
暴露在熱天(32)總天數 除以 總追蹤天數	0.98 (0.98-0.99)	<0.001	0.97 (0.96-0.97)	<0.001
暴露在熱天(34)總天數 除以 總追蹤天數	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	0.94 (0.92-0.96)	<0.001
暴露在冷天總天數 除以 總追蹤天數	1.02 (1.02-1.03)	<0.001	1.16 (1.15-1.17)	<0.001
追蹤期間所有熱天(30)的平均溫度	0.74 (0.72-0.77)	<0.001	0.66 (0.63-0.69)	<0.001
追蹤期間所有熱天(32)的平均溫度	0.71 (0.67-0.75)	<0.001	0.67 (0.62-0.72)	<0.001
追蹤期間所有熱天(34)的平均溫度	0.93 (0.81-1.08)	0.356	0.86 (0.74-1.01)	0.060
追蹤期間所有冷天的平均溫度	1.12 (1.06-1.18)	<0.001	1.31 (1.23-1.40)	<0.001

Outcome: death	Univariate analysis		Multivariable*	
Predictor	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
暴露在熱天(30)總天數 除以 總追蹤天數	0.99 (0.99-0.99)	<0.001	0.97 (0.97-0.97)	<0.001
暴露在熱天(32)總天數 除以 總追蹤天數	0.98 (0.98-0.98)	<0.001	0.98 (0.97-0.98)	<0.001
暴露在熱天(34)總天數 除以 總追蹤天數	0.98 (0.97-1.00)	0.008	0.95 (0.93-0.97)	<0.001
暴露在冷天總天數 除以 總追蹤天數	1.02 (1.02-1.02)	<0.001	1.11 (1.10-1.11)	<0.001
追蹤期間所有熱天(30)的平均溫度	0.72 (0.70-0.74)	<0.001	0.71 (0.69-0.74)	<0.001
追蹤期間所有熱天(32)的平均溫度	0.67 (0.64-0.70)	<0.001	0.71 (0.67-0.76)	<0.001
追蹤期間所有熱天(34)的平均溫度	0.87 (0.77-0.99)	0.030	0.95 (0.84-1.07)	0.384
追蹤期間所有冷天的平均溫度	0.91 (0.87-0.96)	<0.001	1.19 (1.12-1.26)	<0.001

*調整變項包括年齡、性別、居住地都市化程度、每月收入、所有共病症以及查爾森共病症指數分數，基線 PM2.5 濃度和濕度

2A. 暴露在熱天(30)總天數 除以 總追蹤天數

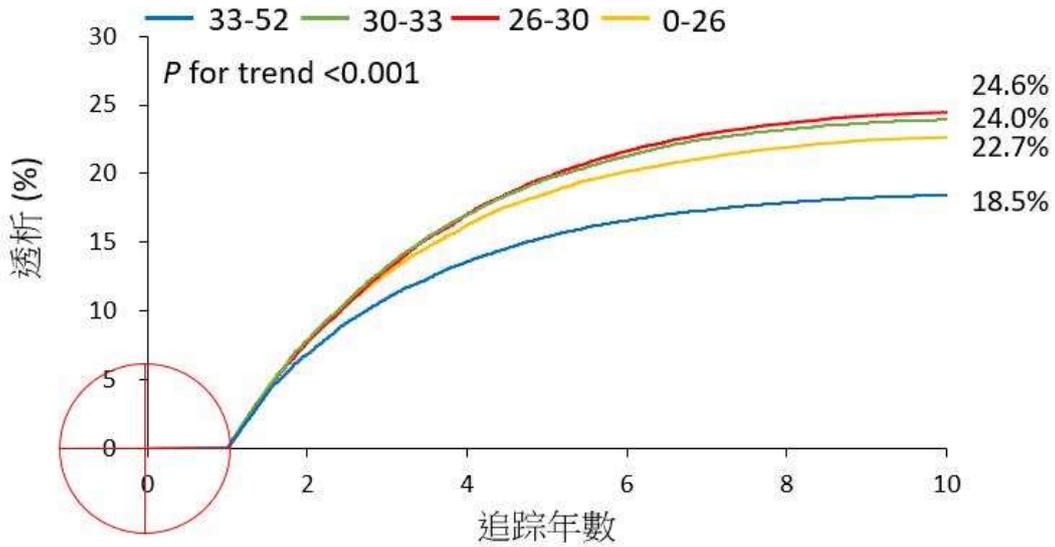


圖2A 時間加權非適宜環境溫度暴露之高溫組別間透析發生率差異

2B. 暴露在冷天總天數 除以 總追蹤天數

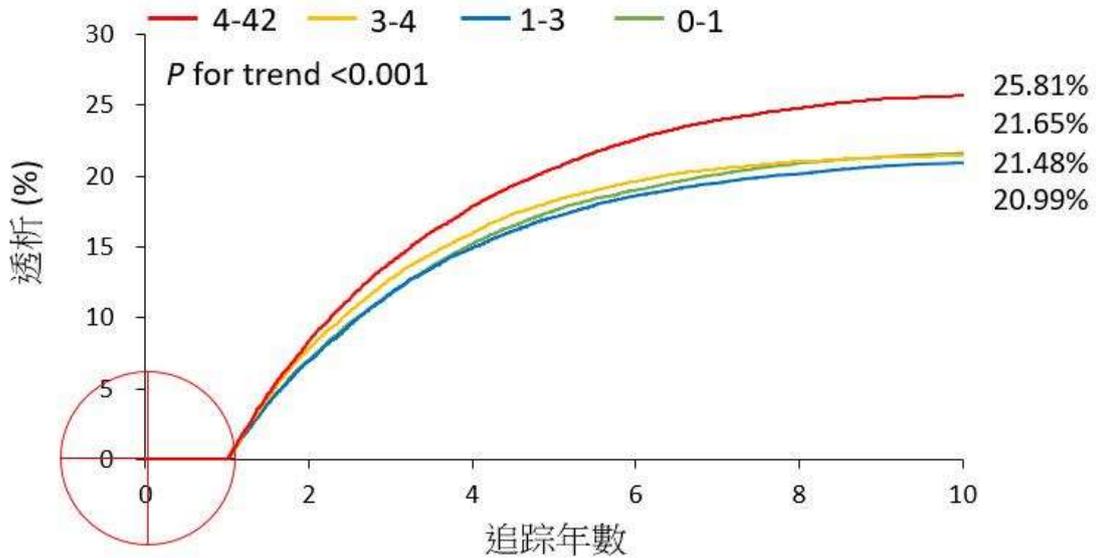


圖2B 時間加權的非適宜環境溫度暴露之低溫組別間透析發生率差異

七、依據時間加權的非適宜環境溫度暴露之組別間死亡率差異

我們以高溫日的時間加權累積作為暴露指標，分析在追蹤期間具

有不同高溫日暴露百分比的組別（0 - 26%、26 - 30%、30 - 33%及33 - 52%）之間的死亡率差異。高溫日暴露百分比為0 - 26%的組別在10年追蹤期間的死亡率為41.8%，而26 - 30%、30 - 33%及33 - 52%組別的死亡率分別為31.7%、24.3%及26.6%（趨勢檢定 $p < 0.001$ ）。（圖3A）

同樣地，我們以低溫日的時間加權累積作為暴露指標，評估不同低溫日暴露百分比（0 - 1%、1 - 3%、3 - 4%及4 - 42%）組別之間的死亡率。低溫日暴露百分比為4 - 42%的組別，與0 - 1%組別相比，死亡率顯著較高（10年追蹤期間為42.5% vs. 29.06%）。相比之下，1 - 3%組別與參考組別之間無顯著差異，而3 - 4%組別的死亡率則低於參考組別（22.5% vs. 29.06%）。整體分析顯示，較高的低溫日暴露百分比與顯著增加的死亡率相關（趨勢檢定 $p < 0.001$ ）。（圖3B）

3A. 暴露在熱天(30)總天數 除以 總追蹤天數

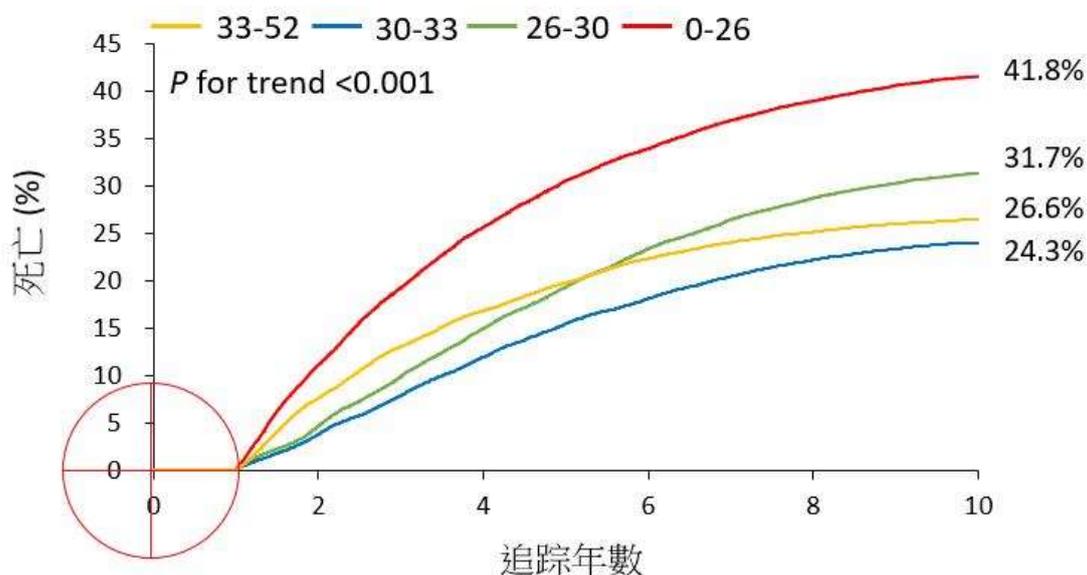


圖3A 時間加權的非適宜環境溫度暴露之高溫組別間死亡率差異

3B. 暴露在冷天總天數 除以 總追蹤天數

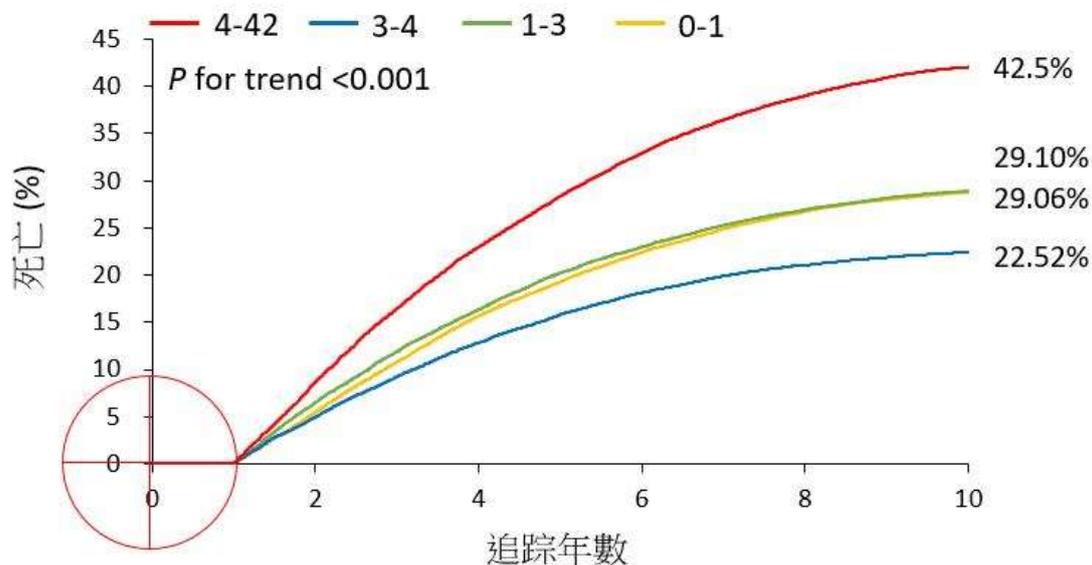


圖3B 時間加權的非適宜環境溫度暴露之低溫組別間死亡率差異

八、討論

本研究探討了非適宜環境溫度暴露對末期腎病前期(pre-ESRD)患者發生透析及全因死亡風險的長期影響。我們的結果顯示，長期暴露於高溫和低溫環境會顯著影響腎功能和生存結果。具體來說，暴露於高溫環境與進入透析的風險降低相關，而長期暴露於寒冷環境則會增加透析發生和死亡風險。這些結果強調了探索熱適應和冷適應對這些易受影響群體的重要性。

(一) 長期非適宜熱暴露與透析發生

我們的結果表明，熱暴露對透析發生具有保護作用。觀察到的熱天數與透析發生的負相關關係，特別是在30°C、32°C和34°C以上的高溫天數，可能與熱適應有關。熱適應涉及生理和行為反應，能夠減少高溫對健康的有害影響。生活在常暴露於高溫地區的個體，可能具有更好的適應機制，包括改善的熱調節和心血管反應，從而減

輕高溫所帶來的生理壓力 (Périard et al., 2016)。

熱適應通常會引起生理變化，例如血漿體積增加和出汗加強，有助於調節體內升高的體溫 (Tyler et al., 2016)。這些適應可能減少對重要器官（包括腎臟）的壓力，並解釋為何生活在炎熱氣候中的個體可能較少因熱暴露而遭遇腎臟退化。此外，生活在溫暖環境中的群體也可能採取一些生活方式行為—如保持水分、在高溫時段避免劇烈活動和尋找陰涼處—來保護自己免受熱害，進一步減少透析發生的風險 (Zander et al., 2024)。另外，高收入的熱帶國家，擁有較為豐厚的政府及個人資源，來調適氣候變遷導致的全球暖化 (Navas-Martin et al., 2024)。

有趣的是，我們的研究發現，累積熱天數的比例越高，透析發生的風險越低。這可能是由於這些適應策略，使個體能夠應對頻繁的熱暴露而不會對腎功能造成顯著的負面影響。與先前的研究一致，這些結果表明，生活在炎熱氣候中的個體，由於熱誘導的適應，可發展出減輕急性腎損傷的生理調適從而減少傷腎病風險 (Goto et al., 2022; Liu et al., 2023)。

(二) 長期非適宜冷暴露與透析發生

相反地，寒冷暴露與透析發生的風險增加相關。這與研究表明寒冷溫度會加劇慢性腎病 (CKD) 的潛在病理生理學的結果一致。寒冷引起的血管收縮會減少腎臟灌注，提升血壓並增加腎臟損傷的風險 (Kim et al., 2023; Sun et al., 2003)。此外，寒冷暴露與高血壓性心血管疾病和糖尿病患心血管疾病的加重有關，而這兩者都是慢性腎病進展的風險因素 (Sun, 2010; Vallianou et al., 2021)。

寒冷壓力還會加劇全身性炎症，進而加速CKD患者的腎臟損傷。寒冷溫度能觸發身體的炎症反應，這些反應若持續存在，可能會加重腎功能損害。這一現象對於已有腎臟疾病的個體尤為令人擔憂，因為他們的身體可能無法適應寒冷壓力所帶來的額外負擔

(Castellani et al., 2002; Dragun et al., 2001)。

正如我們的研究所指出，暴露於較高比例寒冷天數的群體，透析發生的風險更高。這進一步支持了寒冷壓力導致腎損傷的假設，尤其是在長期累積暴露的情況下。這些發現強調了在CKD管理中，特別是在寒冷氣候中，應重視極端溫度等環境因素的影響。

(三) 長期非適宜熱暴露與死亡

關於死亡風險，我們的研究顯示，暴露於高於30°C、32°C和34°C的熱天數與死亡風險的適度降低相關。雖然這一結果看似矛盾，但它與熱適應的概念一致。長期暴露於熱帶氣候可能會導致生理適應，從而減少與熱相關的疾病和死亡率 (Wu et al., 2024)。熱適應的個體通常具有更好的熱調節能力，保護他們免受熱浪的急性風險，例如脫水和中暑等已知的死亡原因 (Périard et al., 2015)。另外，高收入的熱帶國家，擁有較為豐厚的政府及個人資源，來調適氣候變遷導致的全球暖化 (Navas-Martin et al., 2024)。

然而，值得注意的是，這一保護效應是情境依賴的。對於有心血管疾病或糖尿病等共病症的個體，即使經過適應，熱壓力仍可能導致負面結果，包括死亡。這突顯了對環境因素、個體健康狀況與死亡風險之間相互關係的需要更細緻的理解 (Park et al., 2024)。

此外，儘管一些研究認為極端高溫可能增加死亡風險 (Khatana et al., 2022)，但我們研究的結果表明，經常暴露於熱環境的人群，由於適應機制，可能會降低總體死亡風險。這強調了溫度與健康結果之間關係的複雜性，並指出熱適應可能對某些個體提供一定的保護。

(四) 長期非適宜冷暴露與死亡

相反地，我們的研究發現寒冷暴露與死亡風險的增加有明確關聯。寒冷溫度可以觸發生理反應，如血壓和心博速率增加，這會

加重心血管系統的負擔。寒冷引起的血管收縮也會加劇已有的心血管疾病狀況，導致急性腦中風和心臟病發作等致命事件的風險增加（Alahmad et al., 2024; Fan et al., 2023）。此外，寒冷溫度會增加呼吸道感染的風險，這會導致更高的死亡率，特別是在老年人或有既往慢性病的群體中（Jahan et al., 2022）。

寒冷暴露與死亡風險之間的關係在文獻中已有充分記錄，寒冷氣候中的死亡率通常較高（Conlon et al., 2011）。我們研究的結果與這些先前的報告一致，表明長期寒冷暴露可能增加死亡風險，特別是在CKD病患，本身已處於心血管併發症風險中（Insights, 2021）。有趣的是，我們的結果還顯示，4 - 42%寒冷天數暴露組的死亡率高於0 - 1%暴露組，突顯了減少寒冷暴露的重要性，尤其是在寒冷氣候區域，這些風險可能會被放大。

（五）研究優勢

我們的研究具有幾個顯著的優勢。首先，這是一項使用全國性人口基礎資料的世代研究，旨在探討環境長期非適宜環境溫度暴露與末期腎病前期（pre-ESRD）患者進展至末期腎病（ESRD）透析發生或死亡之間的關聯。由於樣本量龐大，我們能夠充分分析患者基礎特徵對研究結果（透析/死亡）的影響，並進行具足夠統計效能的分層分析，從而提高研究結果的可靠性和可推廣性。其次，我們的研究不僅檢視長期非適宜溫度暴露與透析發生率或死亡率之間的關聯，還在模型中納入了環境濕度及環境PM_{2.5}。這些方法有助於識別和處理由濕度及PM_{2.5}所導致的與透析或死亡之間的潛在混雜效應，進一步強化了我們研究結果的穩健性。第三，我們的研究是首度探討長期環境非適宜溫度的累積暴露對嚴重腎病患者透析發生率和死亡率影響的研究。我們的研究結果有望成為未來改善非適宜溫度調適機制與腎臟健康的研究基礎。

（六）研究限制

本研究存在幾個限制：1. 本研究使用固定式測站測量的環境溫度，無法得知室內溫度對研究對象的健康影響。在台灣，96%的家戶具備室內空調 (Ou, 2024)，可能導致本研究存在著溫度暴露測量偏差(尤期是在夏季)；2. 我們使用了時間加權累積指標來衡量熱天和冷天暴露，這可能無法完全考慮到每日溫度變化或個體暴露模式的差異；3. NHIRD缺乏有關個人健康行為、身體數據及與透析適當性相關的生化數據。這些遺漏可能會在評估非適宜環境溫度暴露與末期腎病前期 (pre-ESRD) 患者透析發生率或死亡率之間的關聯時引入偏差；4. 本研究專注於pre-ESRD患者，研究結果可能無法推廣到已經接受透析或患有較早期腎病的患者；5. 如同所有觀察性研究可能面臨的限制，本研究可能受到殘餘干擾偏差的影響，雖然我們已經調整了重要的混雜因素，但其他未測量的因素，如個體的熱和寒冷耐受性、是否有暖氣或冷氣設備的可用性以及特定的健康行為，也可能影響我們觀察到的結果。此外，我們的研究屬於觀察性研究，無法確立因果關係。

陸、結論與建議

一、結論

本研究揭示長期非適宜環境溫度暴露對末期腎病前期 (pre-ESRD) 患者進展至透析和死亡風險的顯著影響。長期累積高溫暴露可能具有一定保護作用，與透析發生和死亡風險降低相關，這或許與在長期高溫環境下產生的熱適應機制有關。而長期寒冷暴露則顯著增加透析發生和死亡的風險，可能因血管收縮、炎症反應及心血管負擔加重等生理影響所致。本研究強調了環境溫度在腎臟健康管理中的關鍵角色，尤其是針對寒冷環境的應對措施需要特別關注。此外，研究展示了綜合考量濕度和PM_{2.5}的價值，有助於全面理解環境因素對健康結果的影響。

二、建議

(一) 政策與環境調適

政府和公共衛生機構應推動針對氣候影響的政策，特別是在寒流來臨時(尤其是台灣北部)，加強暖氣設備及相關醫療資源的普及。同時，應鼓勵高溫地區(尤其是台灣南部)的居民延續適應性行為以減少透析風險。

(二) 患者教育與防護

致力於提高腎病患者及其家屬對溫度相關健康風險的認識。提供實用建議，如適應寒冷和炎熱天氣的方法，包括避免極端溫度、保持適當水分和規避高風險時段的戶外活動。

(三) 臨床干預與追蹤

在臨床實踐中，針對長期暴露於寒冷環境的患者，加強對心血管健康和炎症指標的監測，預防疾病進一步惡化。對於高溫時需在戶外勞動的患者，也應關注潛在的合併症和長期風險。

(四) 後續研究方向

建議進行補充研究以克服本研究的限制，探索室內溫度、個體健康行為及設備使用(如暖氣與空調)對結果的影響。同時，未來研究可進一步調查環境溫度對於較早期腎病患者及已接受透析患者的影響。

(五) 跨領域合作

鼓勵腎臟病學、環境健康及公共政策領域的專家合作，共同制定以數據為基礎的干預措施，提升患者在不同氣候條件下的生存和生活質量。

柒、參考文獻

- Alahmad, B., Khraishah, H., Kamineni, M., Royé, D., Papatheodorou, S.I., Vicedo-Cabrera, A.M., Guo, Y., Lavigne, E., Armstrong, B., Sera, F., 2024. Extreme Temperatures and Stroke Mortality: Evidence From a Multi-Country Analysis. *Stroke* 55, 1847–1856. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.045751
- Alayyannur, P.A., Ramdhan, D.H., 2022. Relationship of heat stress with acute kidney disease and chronic kidney disease: A literature review. *Journal of Public Health Research* 11, 22799036221104149.
- Barraclough, K.A., Blashki, G.A., Holt, S.G., Agar, J.W., 2017. Climate change and kidney disease—threats and opportunities. *Kidney international* 92, 526-530.
- Borg, M.A., Bi, P., 2021. The impact of climate change on kidney health. *Nature Reviews Nephrology* 17, 294-295.
- Castellani, J.W., Brenner, I.K., Rhind, S.G., 2002. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 34, 2013-2020.
- Chen, S.S., Al Mawed, S., Unruh, M., 2016. Health-related quality of life in end-stage renal disease patients: how often should we ask and what do we do with the answer? *Blood Purification* 41, 218-224.
- Conlon, K.C., Rajkovich, N.B., White-Newsome, J.L., Larsen, L., O'Neill, M.S., 2011. Preventing cold-related morbidity and mortality in a changing climate. *Maturitas* 69, 197-202.
- Dragun, D., Hoff, U., Park, J.-K., Qun, Y., Schneider, W., Luft, F.C., Haller, H., 2001. Prolonged cold preservation augments vascular injury independent of renal transplant immunogenicity and function. *Kidney international* 60, 1173-1181.
- Fan, J.F., Xiao, Y.C., Feng, Y.F., Niu, L.Y., Tan, X., Sun, J.C., Leng, Y.Q., Li, W.Y., Wang, W.Z., Wang, Y.K., 2023. A systematic review and meta-analysis of cold exposure and cardiovascular disease outcomes. *Front Cardiovasc Med* 10, 1084611.
- Glaser, J., Lemery, J., Rajagopalan, B., Diaz, H.F., García-Trabanino, R., Taduri, G., Madero, M., Amarasinghe, M., Abraham, G., Anutrakulchai, S., 2016. Climate change and the emergent epidemic of CKD from heat stress in rural communities: the case for heat stress nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11, 1472-1483.
- Goto, H., Nakashima, M., Nakashima, H., Noguchi, M., Imakiire, T., Oshima, N., Kinoshita, M., Kumagai, H., 2022. Heat acclimation ameliorated heat stress-induced acute kidney injury and prevented changes in kidney macrophages and fibrosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 323, F243-F254.
- Hsieh, C.-Y., Su, C.-C., Shao, S.-C., Sung, S.-F., Lin, S.-J., Kao Yang, Y.-H., Lai, E.C.-C.,

2019. Taiwan's national health insurance research database: past and future. *Clinical epidemiology*, 349-358.
- HWANG, S.J., TSAI, J.C., CHEN, H.C., 2010. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology* 15, 3-9.
- Insights, P., 2021. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 143, 1157-1172.
- Jahan, S., Cauchi, J.P., Galdies, C., England, K., Wraith, D., 2022. The adverse effect of ambient temperature on respiratory deaths in a high population density area: the case of Malta. *Respiratory Research* 23, 299.
- Khatana, S.A.M., Werner, R.M., Groeneveld, P.W., 2022. Association of extreme heat with all-cause mortality in the contiguous US, 2008-2017. *JAMA Network Open* 5, e2212957-e2212957.
- Kim, K.-N., Shin, M.-K., Lim, Y.-H., Bae, S., Kim, J.-H., Hwang, S.-S., Kim, M.-J., Oh, J., Lim, H., Choi, J., 2023. Associations of cold exposure with hospital admission and mortality due to acute kidney injury: A nationwide time-series study in Korea. *Science of the Total Environment* 863, 160960.
- Kovesdy, C.P., 2022. Epidemiology of chronic kidney disease: and update 2022. *Kidney International Supplements* 12, 7-11.
- Lai, T.-S., Hsu, C.-C., Lin, M.-H., Wu, V.-C., Chen, Y.-M., 2022. Trends in the incidence and prevalence of end-stage kidney disease requiring dialysis in Taiwan: 2010–2018. *Journal of the Formosan Medical Association* 121, S5-S11.
- Lancet, 2020. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395, 709-733.
- Lash, L.H., 2019. Environmental and genetic factors influencing kidney toxicity, *Seminars in Nephrology*. Elsevier, pp. 132-140.
- Lin, L.Y., Warren-Gash, C., Smeeth, L., Chen, P.C., 2018. Data resource profile: the National Health Insurance Research Database (NHIRD). *Epidemiol Health* 40, e2018062.
- Lin, Y.-K., Wang, Y.-C., Ho, T.-J., Lu, C.A., 2013. Temperature effects on hospital admissions for kidney morbidity in Taiwan. *Science of the total environment* 443, 812-820.
- Liu, J., Varghese, B.M., Hansen, A., Dear, K., Morgan, G., Driscoll, T., Zhang, Y., Gourley, M., Capon, A., Bi, P., 2023. Projection of high temperature-related burden of kidney disease in Australia under different climate change, population and adaptation scenarios: population-based study. *The Lancet Regional Health–Western Pacific* 41.
- Liu, S.-Y., Song, J.-C., Mao, H.-D., Zhao, J.-B., Song, Q., 2020. Expert consensus on the

- diagnosis and treatment of heat stroke in China. *Military Medical Research* 7, 1-20.
- Lunyera, J., Mohottige, D., Von Isenburg, M., Jeuland, M., Patel, U.D., Stanifer, J.W., 2016. CKD of uncertain etiology: a systematic review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 11, 379-385.
- Navas-Martín, M.Á., Cuervo-Vilches, T., López-Bueno, J.A., Díaz, J., Linares, C., Sánchez-Martínez, G., 2024. Human adaptation to heat in the context of climate change: A conceptual framework. *Environmental Research* 252, 118803.
- Ou, X., 2024. Household penetration of air conditioners in Taiwan from 2011 to 2021. *statista*.
- Périard, J., Racinais, S., Sawka, M.N., 2015. Adaptations and mechanisms of human heat acclimation: applications for competitive athletes and sports. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 25, 20-38.
- Périard, J.D., Travers, G.J., Racinais, S., Sawka, M.N., 2016. Cardiovascular adaptations supporting human exercise-heat acclimation. *Autonomic Neuroscience* 196, 52-62.
- Park, M.Y., Ahn, J., Bae, S., Chung, B.H., Myong, J.-P., Lee, J., Kang, M.-Y., 2024. Effects of cold and hot temperatures on the renal function of people with chronic disease. *Journal of Occupational Health* 66, uiae037.
- Pei, M., Aguiar, R., Pagels, A.A., Heimbürger, O., Stenvinkel, P., Bárány, P., Medin, C., Jacobson, S.H., Hylander, B., Lindholm, B., 2019. Health-related quality of life as predictor of mortality in end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC nephrology* 20, 1-10.
- Robinson, B.M., Akizawa, T., Jager, K.J., Kerr, P.G., Saran, R., Pisoni, R.L., 2016. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *The Lancet* 388, 294-306.
- Sasai, F., Roncal-Jimenez, C., Rogers, K., Sato, Y., Brown, J.M., Glaser, J., Garcia, G., Sanchez-Lozada, L.G., Rodriguez-Iturbe, B., Dawson, J.B., 2023. Climate change and nephrology. *Nephrology Dialysis Transplantation* 38, 41-48.
- Soderland, P., Lovekar, S., Weiner, D.E., Brooks, D.R., Kaufman, J.S., 2010. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Advances in chronic kidney disease* 17, 254-264.
- Sun, Z., 2010. Cardiovascular responses to cold exposure. *Front Biosci (Elite Ed)* 2, 495-503.
- Sun, Z., Zhang, Z., Cade, R., 2003. Renal responses to chronic cold exposure. *Can J Physiol Pharmacol* 81, 22-27.
- Thurlow, J.S., Joshi, M., Yan, G., Norris, K.C., Agodoa, L.Y., Yuan, C.M., Nee, R., 2021. Global epidemiology of end-stage kidney disease and disparities in kidney replacement therapy. *American journal of nephrology* 52, 98-107.

- Tsai, H.-J., Wu, P.-Y., Huang, J.-C., Chen, S.-C., 2021. Environmental pollution and chronic kidney disease. *International Journal of Medical Sciences* 18, 1121.
- Tseng, M.-F., Chou, C.-L., Chung, C.-H., Chen, Y.-K., Chien, W.-C., Feng, C.-H., Chu, P., 2020. Risk of chronic kidney disease in patients with heat injury: A nationwide longitudinal cohort study in Taiwan. *PloS one* 15, e0235607.
- Tyler, C.J., Reeve, T., Hodges, G.J., Cheung, S.S., 2016. The effects of heat adaptation on physiology, perception and exercise performance in the heat: a meta-analysis. *Sports medicine* 46, 1699-1724.
- USRDS, 2022. Unites States Renal Data System Annual Data Report (USRDS), 2022. Annual data Report. In: *International Comparisons*.
- Vallianou, N.G., Geladari, E.V., Kounatidis, D., Geladari, C.V., Stratigou, T., Dourakis, S.P., Andreadis, E.A., Dalamaga, M., 2021. Diabetes mellitus in the era of climate change. *Diabetes & Metabolism* 47, 101205.
- van Walraven, C., Manuel, D.G., Knoll, G., 2014. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. *Am J Kidney Dis* 63, 491-499.
- Watts, N., Adger, W.N., Agnolucci, P., Blackstock, J., Byass, P., Cai, W., Chaytor, S., Colbourn, T., Collins, M., Cooper, A., 2015. Health and climate change: policy responses to protect public health. *The lancet* 386, 1861-1914.
- Wen, C.P., Cheng, T.Y.D., Tsai, M.K., Chang, Y.C., Chan, H.T., Tsai, S.P., Chiang, P.H., Hsu, C.C., Sung, P.K., Hsu, Y.H., 2008. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *The lancet* 371, 2173-2182.
- WHO, 2018. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks- the 2016 updated data. World Health Organization.
- Wu, M.-Y., Lo, W.-C., Chao, C.-T., Wu, M.-S., Chiang, C.-K., 2020. Association between air pollutants and development of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Science of the Total Environment* 706, 135522.
- Wu, Y., Wen, B., Gasparrini, A., Armstrong, B., Sera, F., Lavigne, E., Li, S., Guo, Y., Overcenco, A., Urban, A., 2024. Temperature frequency and mortality: Assessing adaptation to local temperature. *Environment international* 187, 108691.
- Xie, Y., Bowe, B., Mokdad, A.H., Xian, H., Yan, Y., Li, T., Maddukuri, G., Tsai, C.-Y., Floyd, T., Al-Aly, Z., 2018. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney international* 94, 567-581.
- Xu, X., Nie, S., Ding, H., Hou, F.F., 2018. Environmental pollution and kidney diseases. *Nature Reviews Nephrology* 14, 313-324.

Yang, C.-W., Harris, D.C., Luyckx, V.A., Nangaku, M., Hou, F.F., Garcia, G.G., Abu-Aisha, H., Niang, A., Sola, L., Bunnag, S., 2020. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. *Kidney international supplements* 10, e24-e48.

Zafirah, Y., Lin, Y.-K., Andhikaputra, G., Sung, F.-C., Deng, L.-W., Wang, Y.-C., 2022. Mortality and morbidity of chronic kidney disease associated with ambient environment in metropolitans in Taiwan. *Atmospheric Environment* 289, 119317.

Zander, K.K., Mathew, S., Carter, S., 2024. Behavioural (mal) adaptation to extreme heat in Australia: Implications for health and wellbeing. *Urban Climate* 53, 101772.

全民健保署, 2021. Universal Health Coverage in Taiwan: The Major Accomplishments of NHI in Taiwan. National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare. <https://eng.nhi.gov.tw/en/cp-5-96705-57-2.html>

行政院, 2023. 全民健康保險, 國情簡介. 行政院. <https://www.ey.gov.tw/state/A01F61B9E9A9758D/fa06e0d2-413f-401e-b694-20c2db86f404>

國家衛生研究院, 2021. 2021 Annual Report on Kidney Disease in Taiwan. National Health Research Institutes. <https://lib.nhri.edu.tw/NewWeb/nhri/ebook/39000000472774/>

環保署空品監測站, 2023. Central Monitoring Data, Air Quality Monitoring Network. Environmental Protection Administration, Executive Yuan, Taiwan. <https://airtw.epa.gov.tw/CHT/EnvMonitoring/Central/CentralMonitoring.aspx>

環保署空氣品質指標, 2023. Air Quality Indicator, Air Quality Monitoring Network. <https://airtw.epa.gov.tw/CHT/Information/Standard/AirQualityIndicator.aspx>

環境保護署, 2023. Climate Change Impact. Environmental Protection Administration, Executive Yuan, R.O.C(Taiwan). https://adapt.epa.gov.tw/eng/TCCIP-1-A/TCCIP-1-A-5_en.html