

出國報告（出國類別：進修）

## 成癮精神醫學及其基因相關研究

服務機關：衛生福利部草屯療養院

姓名職稱：伍美馨主治醫師

派赴國家：美國耶魯大學

出國期間：106年8月28日至106年11月3日

報告日期：107年1月31日

## 摘要

物質成癮的問題極為複雜，涉及的層面小至神經傳導物質、大至區域經濟。以公共衛生的角度來看物質濫用的防治，最基本的是病因學、流病特徵的掌握及政策之執行。台灣之成癮精神醫學在基因研究這一領域尚未廣泛發展，草屯療養院為中部最重要之成癮治療重鎮，學習最新的相關知識及治療方法以精進成癮治療之新知實為重要，故前往美國耶魯大學醫學院精神醫學部及人類遺傳學基因研究部門進修，並針對此次出國進修之目的、過程、心得與建議做摘要報告，希望可以協助未來本院發展相關業務及提供有興趣出國同仁參考之依據。

摘要	-----	2
本文	-----	4
1. 目的	-----	4
2. 過程	-----	6
3. 心得	-----	11
4. 建議	-----	12
附錄		

# 本文

## 一、目的

成癮問題屬於慢性復發性的腦部疾病，具有複雜且難以處理特性，以至於物質成癮復發是難以避免的現實問題。物質成癮的問題極為複雜，涉及的層面小至神經傳導物質、大至區域經濟。以公共衛生的角度來看物質濫用的防治，最基本的是流行病學特徵的掌握。不管是描述性的盛行率、發生率，或是分析性的相關因子或危險因子，都是毒品防治上重要的基礎資訊。有了這些資訊才能進一步確實掌握使用人口特徵，並能適度預測其時間趨勢而預做防範。然而截至目前為止，台灣對於物質成癮族群的瞭解，如：藥物使用從暴露到疾患的自然史、自然緩解率、毒品使用之經濟、醫療及社會成本估計或藥癮治療模式成效等，目前仍缺乏本土性的實證瞭解。在台灣，海洛因高居國內藥物濫用種類的第一位，近年來，隨著國家戒毒醫療政策的改變，行政院於 2006 年，當時衛生署除了在各縣市全面推動美沙冬替代療法外，更與法務部展開跨部會的合作，積極評估藥癮治療性社區在台灣施行的可能性。當時的署立草屯療養院之藥癮治療專業獲得衛生署的肯定，承辦台灣第一個在醫療體系下設置藥癮治療性社區的計畫，同年成立「茄荖山莊」；並於 2007 年春節後開始收治個案，持續運作至今已十個年頭。另外，新興毒品如合成之中樞神經刺激劑、幻覺劑等推陳出新，並吸引年輕人使用，近年統計，施用毒品者有複數使用化、年輕化，統計結果首次使用者甚至僅 12.5 歲、群聚化之趨勢，大多以「先提供使用、後結帳付費」，青少年被吸引用毒，導致無法負擔後，變成藥頭、販毒、轉運、成癮。成癮者不僅戒斷困難，甚至與其他犯罪行為結合，藥癮者再犯率高，已對矯正機構形成沉重負擔，引起政府與社會各界的重視。根據衛福部在 103 年全國物質使用調查中，12~17 歲及

18~64 歲族群中，分別有 52%、55%受訪者認為藥物濫用是犯罪行為也是生病情形，顯示國人將藥物濫用成癮的行為視為一種慢性疾病，需要接受治療，而罪犯與病人之翹翹板正逐漸往病人一方移動。

我國正面對過去前所未有的毒害危機，各治療機構臨危授命，各自摸索，雖然衛福部每年均辦理相關課程協助專業人員，然而，對於時刻面對個案的工作人員仍是不敷需求，且缺乏整合之策略。因此學習先進國家對於強制診療個案之治療模式，以建立國家自己的診療標準是刻不容緩的工作。

職本次進修計畫期望達到下列目的：

- 1.學習國外成癮精神醫學相關範圍之最新概念
- 2.學習國外成癮精神醫學相關流行病學及基因研究之理論及工具
- 3.學習結合理論與臨床資料，形成臨床可用策略。

## 二、過程

### (一) 出國前準備

職原定前往美國學習辯證行為療法運用於成癮治療之模式，但於接洽過程，向美國華盛頓大學辯證行為治療團隊了解培訓機會，唯 Marsha Linehan 教授暫離職位而未能安排接受外國人員到訪及訓練，且因對病人隱私之顧慮，難以讓受訓者進入團體旁聽。另接洽數間機構皆表示因職無當地醫師執照顧不得參與診察或見習等業務，恐有觸及病人隱私之虞，以致無法成行。職轉而以成癮政策及研究相關之學習為目的，經詢問位於紐哈芬的耶魯大學醫學院精神醫學部及人類遺傳學基因研究部門，得到其許可以訪問學者之身份前往學習。

原定於 106 年 8 月至 10 月前往該校進修 3 個月，但因該校之行政作業及美國簽證(辦理 J1 交流訪問簽證)耗時而延緩了出發的期程。故更改進修期間為 106 年 8 月 28 日至 106 年 11 月 3 日。

### (二) 研習機構簡介

#### 學校簡介

位於美國東部康乃狄克州紐哈芬的耶魯大學 **Yale University** 是一所歷史悠久的私立研究型大學，是美國長春藤聯盟的其中一間，屬於沒有圍牆式的學校，校舍散佈整個紐哈芬市。學校最初於 1701 年成立，是全美第三古老的高等學府。耶魯大學的各個學術單位被歸入 12 所學院裡，其中包含醫學院，並與很多其他學術機構有緊密的聯繫及合作以交換心得。

## 醫院簡介

Veterans Affairs Connecticut Healthcare System-West Haven

VA system 是美國退伍軍人接受免費醫療照護的系統，與台灣榮院系統類似，VA Connecticut 接受整個康州的 primary physician 轉介病患。

## 研究室簡介

耶魯大學精神醫學部人類遺傳學成癮基因研究室每年接受全球各國之訪問學者前往學習，職為此基因研究室第一個來自台灣之訪問學者，深感榮幸。研究室由 Joel Gelernter 教授帶領，另有一位副教授，一位助理教授，五位博後研究員及實驗室人員兩位，辦公室與實驗室位於與耶魯大學合作之 Veterans Affairs Connecticut Healthcare System-West Haven West Haven 榮民醫院內。

## 指導教授簡介

Joel Gelernter 教授為耶魯大學知名學者，專精於研究精神科疾病及物質依賴，曾發表許多重要學術論文，定位出獨立的基因連鎖群，這些區域與毒品成癮有關，如海洛因、嗎啡和 oxycontin 等。為了定位毒癮相關基因區域，Gelernter 教授他們掃描了上百個家族的全基因組 DNA 樣本，然後定位出這些區域。此外，他們也發現類似的基因特異性區域還有，對酒，可卡因和煙成癮的區域。

## (三) 學習內容簡介

### 1.成癮相關基因研究

向 Joel Gelernter 教授學習物質成癮在基因學研究上之基礎架構，了解國際

在物質成癮相關研究之新知及趨勢。學習內容包括：The Semi-structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA) 量表之使用，收取成癮基因研究個案檢體、Genome-wide association study (GWAS) 全基因組關聯分析以實現低成本、高效益地找到遺傳標記與疾病間的關聯，從人類全基因組範圍內找出存在的序列變異，探討成癮個案中單核苷酸多態性 (SNP) 之基因型及表現型之相關性、從個案的全基因組內檢測出 SNP 位點與對照組進行比較，找出所有的變異等位基因頻率。

單核苷酸多態性資料庫之建立、相關研究計畫之規劃及論文探討等。瞭解其帶領之團隊目前之發現，並每天參與團隊之研究進度匯報，學術討論會，期刊討論會等團隊固定之業務。人類基因可產生超過 10 萬種蛋白質，這些蛋白質除了直接影響身體與腦部的日常運作，也會進一步調節其他基因的活性。所以，基因對人體生理有著根本的影響。目前已證明暴露於成癮物質會引起包括組蛋白乙酰化、甲基化以及 DNA 的甲基化等在內的多種表觀遺傳修飾的改變。因此了解成癮過程中表觀遺傳修飾基因的改變，對物質成癮的治療非常有意義。

例如：過去研究發現酒精代謝反應的酵素醛脫氫，攜帶編碼的基因 ALDH1。此酵素的作用是分解乙醛，但在飲酒容易臉紅的人身上，此基因編碼有變異，會使得酵素作用較為緩慢。ALDH1 基因的變異在亞洲人當中相當普遍：30%的華人帶有此變異。這些人在飲酒後，會有乙醛在體內堆積；而高濃度的乙醛可能具有毒性。擁有這種基因變異的人，已證實對酒精上癮的風險也較低，這也是基因變異能讓人免於染上酒癮的例證之一。另外，也有研究顯示，細胞膜上  $\gamma$  GABA 的受體蛋白出現變化，調控此受體之基因 GABRA2 的變體與酒癮有關增加了對酒精成癮的可能性。

如同指導教授所指導，儘管環境方面有著重要的作用，這已是既定的，也對藥物依賴有風險的基因有著影響。了解遺傳因子的作用機制，是分析物質成癮走向的途徑。一旦特定的基因，其增加或減少風險都弄清楚了，我們才能更好地計算出確切的環境因素，也許他們可以改盡，進而造福人類。

## 2. 臨床學習：替代療法、脫癮及居住治療

經由該院醫師引薦，認識該院負責成癮業務的 Dr. Bachaar Arnaout（耶魯大學助理教授，Director of the Detoxification and Addiction Stabilization Service），在其引導下，了解該院美沙冬替代療法，物質成癮脫癮服務及居住型治療之設置、治療流程，進一步與美國之成癮治療專業人員交流，討論兩地間因國情不同，成癮流病學、治療方向及處置上之差異。

該院除提供藥物治療外，每週提供各種不同的團體治療，主題包含很多元，預防復發團體、動機增強團體、教育性團體、男性團體、女性團體、十二步驟團體、改變階段團體、每日過程團體、創造性團體、讀書團體、復原團體同時合併個別輔導、家族治療、不定期驗尿等實證有效的治療方式介入治療。另外也提供該部門對物質成癮個案入院之基本操作流程與職參考。並參與其部門之晨會，美沙冬門診病人之匯報及個別討論。透過團對提供之醫療，以期讓每一個物質成癮的個案可以學習成癮的相關知識、練習預防復發的技巧、處理危機的能力、以及如何維持一個平衡的生活，控制情緒，保持健康的身體與精神，提升自我的效能，有能力去處理物質濫用與相關精神障礙問題，同時自己也對他人的康復承擔部分責任。

### 3.鴉片類成癮治療工作坊

目前鴉片類物質成癮在美國已是國安層級之問題，因鴉片類物質使用過量致命之人數每年節節攀升，每天死亡人數已超過 144 人。根據美國衛生部最新統計，在 2015 年，有 33,091 人死於鴉片過量，有 1,250 萬人濫用鴉片類處方藥。美國疾病控制與預防中心表示藥物過量在 2016 年導致 64,000 名美國人喪生。美國國家藥物濫用研究所估計那些死者之中有約 35,000 人是死於鴉片類藥物過量，因為藥物過量而死的人數多於槍械殺人和車禍致死加在一起的人數。全球藥廠供應的鴉片類藥物有約 80%數量是在美國開立之處方，可見問題之嚴重是前所未見。

職有幸於進修期間（2017.10.11-12）報名參加美國國家學院於華盛頓特區舉辦之鴉片類成癮治療工作坊 Advancing Therapeutic Development for Pain and Opioid Use Disorders through Public-Private Partnerships: A Workshop. 進而了解目前國際及美國本土之鴉片類成癮趨勢及最新的因應策略。

### 三、心得

此次前往美國耶魯大學進修，讓職得以在人生中有機會體驗不同國家生活，與不同的民情、人種長時間相處，交換心得，以及學習不同思考模式，開拓視野，另外也見識到世界一流學府的多元化、思考自由、學術氣息及濃濃的研究氛圍，是非常棒的人生經驗。猶記剛抵達的時候為初秋，在暖暖的陽光下有涼風徐徐，是宜人的氣候。頭幾天雖然有時差，但我天天在醫院、實驗室及校園中穿梭，哪裡有課就去哪裡，猶如回到學生身份，盡情學習。

美國是個移民的國家，人口除白人外，還有許多亞裔、西裔及黑人構成。雖然耶魯大學校園像大學城一般充滿古色古香的建築，走在耶魯的校園中感覺不像是走在大學裏面，比較像是走了一個食衣住行機能性高的城鎮，接近市中心的地方不但有各色料理的餐廳，還有劇院、銀行、購物商店與美術館，但是只要入夜後治安不好，不適合獨自走在街頭，回想進修的兩個多月中，常接到校方寄出之電子郵件提醒大家天黑後勿單身走在路上，人身安全實為至關緊要及擔心之事。

除此，在耶魯大學之學術風氣及完整的教育體制真是讓人歎為觀止，包括第一天到學校報到，即有海外學生中心提供迎新說明會，幫助處理入出境及報到事宜，每日除參加固定之會議以外，整個校園各個學院皆有不同主題之演講，有興趣者皆可自由參加，因此，職在此期間聽了許多不同領域的演講，包括到法學院聽聽法界人士對毒品盛行的看法，也到商學院聽聽民眾健康及社會成本之關係，實在是獲益良多，也見識到不同領域的人之不同觀念。

#### 四、建議

就學術研究方面，建議可設立成癮研究的平台，除了培養人才外，也可整合全台之資源，因各地盛行之毒品或成癮物質之差異、提供之治療皆不同，若有交流之平台可處進資源共享及整合。

目前台灣之成癮精神醫學在基因研究這一領域尚未廣泛發展，The Semi-structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA) 量表為成癮基因研究重要之測量 phenotype 之工具，目前中文版尚在測試性效度中。若未來順利發表後，此量表用於台灣成癮基因研究上大有發展之空間。

就成癮治療之部分，目前台灣新興毒品及中樞神經刺激劑之興起，我們可以學習美國在面對鴉片類成癮問題之嚴謹及團結之態度，成立可整合醫療、法務、社政、民間團體之組織，共同整合資源以有效分配，積極迎戰成癮問題。

#### 附錄

與實驗室團隊合影



大學發予進修證件



研究團隊會議排程

Academic Lab Meeting - Every Friday  
Building 2, 5th Floor Conference Room

Friday, September 8, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	No Meeting
Friday, September 15, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Enid Ng -PostDoc Room
Friday, September 22, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	No Meeting- Holiday
Friday, September 29, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Dan Levey
Friday, October 6, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Janitza Montalvo-Ortiz
Friday October 13, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Sam Cheng
Friday October 20, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	No Meeting- ASHG
Friday, October 27, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Hang Zhou
Friday, November 3, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Renato Polimanti
Friday, November 10, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	No Meeting- Holiday
Friday, November 17, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Sam Cheng
Friday November 24, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	No Meeting- Recess Day
Friday, December 1, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Dan Levey
Friday, December 8, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Janitza Montalvo-Ortiz
Friday, December 15, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	REnato Polimanti
Friday, December 22, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	No Meeting- Recess Day
Friday, December 29, 2017	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	No Meeting- Recess Day
Friday, January 5, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Sam Cheng
Friday, January 12, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Bao-Zhu Yang
Friday, January 19, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Hang Zhou
Friday, January 26, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Janitza Montalvo-Ortiz
Friday, February 2, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Renato Polimanti
Friday, February 9, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Dan Levey
Friday, February 16, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Hang Zhou
Friday, February 23, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Bao-Zhu Yang
Friday, March 2, 2018	8:45 a.m. to 9:30 a.m.	Sam Cheng

參加成癮相關講座及工作坊

**Neuroscience Seminar Series**  
 Sponsored by: *The Interdepartmental Neuroscience Program and The Department of Neuroscience*

**“The Addicted Brain: Epigenetic Memories and Treatment Implications”**



**Monday  
September 18, 2017  
12:00 Noon  
Brady Auditorium (B131)**

**Yasmin Hurd, PhD**  
Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Host: Kelly Cosgrove, PhD  
Kaina Calixto (Student Host)

Contact: Katherine Bowmer  
203-792-4330

**THE OPIOID CRISIS**  
IN CONNECTICUT



1:00-1:15 WELCOME: **Kan Stith**, *Leflore S. Foster Professor of Law at Yale Law School, and Deirdre M. Daly*, *U.S. Attorney for the District of Connecticut*

SPECIAL WELCOME: **Dannel P. Malloy**, *Connecticut Governor*

1:15-1:40 KEYNOTE SPEAKER: **Chuck Rosenberg**, *Acting Administrator, Drug Enforcement Administration*

1:45-2:00 **Parents Who Have Lost Children to Overdoses—Heroin Education Action Team (HEAT)**

MODERATOR: **Deirdre M. Daly**, *U.S. Attorney for the District of Connecticut*

**Bill Phillips** **Lori Jackson** **Susan Kruczek**  
**Martha Galligan** **Annamarie Taylor**

2:00-2:45 **Medical Perspectives on the Opioid Epidemic**

MODERATOR: **Julia Perry MD**, *Assistant Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, Department of General Internal Medicine*

**David Tobin MD**, *Assistant Professor of Medicine, Yale University School of Medicine*  
**David Follin MD**, *Professor of Medicine, Emergency Medicine and Public Health, Yale School of Medicine*  
**James Gill MD**, *Connecticut State Medical Examiner*  
**Colleen Gallagher**, *Health and Addiction Services, CT Department of Correction*

4:00-4:45 **Law Enforcement Leaders Discussing Strategies to Address and Prevent Opioid Addiction**

MODERATOR: **Rob Spector**, *Assistant U.S. Attorney*

**Jon Robinson**, *Connecticut DEA Supervisor*  
**Maureen Platt**, *Waterbury State's Attorney*  
**Anthony Campbell**, *Chief, New Haven Police Department*  
**Wayne E. Kowal**, *Department of Emergency Services and Public Protection Commissioner*  
**State Police: Statewide Narcotics Task Force Planning Program Coordinator**

4:45-5:00 INTRODUCTION: **“Changing the Opioids: The Life of an Opioid Addict”**

**Charles Grady**, *FBI Community Outreach Specialist*  
**Clayton Kneppert**

5:00-5:30 **THE OPIOID CRISIS** IS SUPPORTED BY THE

*The National Academies of*  
**SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE**

Forum on **NEUROSCIENCE and NERVOUS SYSTEM DISORDERS**

**Advancing Therapeutic Development for Pain and Opioid Use Disorders through Public-Private Partnerships: A Workshop**

October 11–12, 2017  
Keck Center | Room 100  
500 Fifth Street, NW | Washington, DC

**Background:** Pain is a leading cause of disability in the United States, affecting more people than cancer, diabetes, and heart disease combined. Many physicians have come to prescribe opioids to their pain patients and pain patients have come to expect such prescriptions. The resulting dramatic increase in opioid prescriptions within the last decade has been a major factor contributing to the opioid epidemic that the country currently faces, with alarming rates of misuse, abuse, and overdose deaths. The dramatic increase in the cost of Naloxone—the only FDA-approved opioid overdose reversal medication—has made it more challenging to gain access to the life-saving medication. In the 2011 Institute of Medicine report on *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*, the committee advocated a multidisciplinary approach for pain research and public-private partnerships to improve the process for developing new pain medications. While several initiatives are underway to enhance pain research and improve care in the country, including the National Institutes of Health (NIH) Pain Consortium and Interagency Pain Research Coordinating Committee’s *National Pain Strategy*, additional efforts are needed to foster collaborations between the public and private sectors in order to reduce the adverse risks of prescribed opioids and to accelerate the development of non-opioid medications.

In June and July 2017 NIH hosted three small meetings focused on creating public-private partnerships to address the urgent public health need associated with opioids. NIH is joining with private partners in the pharmaceutical industry and the research community to launch an opioid research initiative with the goal of cutting in half the amount of time required to develop new therapies for 1) safe, more effective strategies for pain management; 2) new and innovative opioid addiction treatments; and 3) overdose reversal interventions. The Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders proposes to host a public workshop bringing together key stakeholders to 1) advance the discussions that emerged from the three National Institutes of Health meetings held in June and July 2017 to address the opioid epidemic, and 2) examine potential implementation barriers and opportunities related to the proposed approaches discussed.

**Workshop Objectives:**

- Review the state of the science for opioid and non-addictive pain treatments.
  - Provide an overview of emerging pain models, including those in the peripheral nervous system (e.g. induced pluripotent stem cells and human experimental biology).
  - Discuss the progress on the identification and validation of targets and biomarkers (neuroinflammation, genetic, proteomics, etc.). Explore whether there is a systematic methodology to validating biomarkers to determine their usefulness.

[www.nas.edu/Neuroforum](http://www.nas.edu/Neuroforum)