

酒精成癮是一個慢性的腦部疾病：最新實證文獻回顧

臺北榮民總醫院 精神醫學部 賴真吾 楊凱鈞

酒精使用疾患的診斷演進

酒精使用障礙症(Alcohol Use Disorder, AUD)長期以來在許多民眾眼中，是個人的意志力薄弱或道德偏差所造成的問題。隨著相關臨床研究與神經科學的進展，酒精使用障礙症目前在醫學界已經被廣泛視為一種慢性且易復發的腦部相關疾病。根據美國精神醫學會的診斷統計手冊第五版(DSM-5-TR)，酒精使用疾患的診斷不再區分酒精濫用與酒精依賴，而是將其整合為單一診斷，並根據病人的臨床症狀分為輕、中、重度。診斷核心在於個案對酒精

產生強烈的渴望(craving)、無法控制的飲酒行為，以及即便知道酒精已對身體、社交與心理造成損害，仍持續使用的模式(表一)。這種診斷標準的演進，反映了醫學界對酒癮從行為層面轉向生理與神經適應層面的重大進展。

流行病學現況與社會文化經濟成本

在流行病學方面，酒精使用障礙症已成為全球性的嚴重公共衛生議題。臺灣AUD的盛行率約在2-3%之間，但有害飲酒的比例則高達5%，且在女性與青少年的問題比例，近年有上升趨勢^{1,2}。在社會與經濟影響上，酒精

表一 DSM-5-TR 酒精使用障礙症的診斷標準

酒精使用障礙(Alcohol Use Disorder, AUD)	
定義	在至少12個月內，出現「有問題的酒精使用模式」，造成臨床上顯著苦惱或功能損害。需符合下列11項準則中的≥2項。
1. 使用量與時間	比原本預期的還大量或更長時間飲酒。
2. 控制困難	曾想減少或戒酒但屢次失敗，或難以控制飲酒。
3. 花費大量時間	許多時間花在取得酒精、飲酒，或從酒精效應中恢復。
4. 渴求感(craving)	經常出現強烈的渴求或衝動想要飲酒。
5. 角色功能受損	反覆飲酒導致無法履行工作、學業或家庭的重要責任。
6. 人際／社交問題	儘管因飲酒引起持續或反覆的社交、人際衝突，仍持續飲酒。
7. 活動減少	因飲酒而放棄或減少重要的社交、職業或休閒活動。
8. 危險情境使用	在身體可能受傷或有危險的情境下反覆飲酒(如酒後駕車、操作機器)。
9. 明知有害仍持續	明知飲酒造成或加重身體或心理問題，仍持續飲酒(如肝病、憂鬱、焦慮惡化)。
10. 耐受性(tolerance)	滿足以下之一：① 需顯著增加飲酒量才有同樣效果；② 持續使用相同量酒精時，效果明顯變弱。
11. 戒斷症狀(withdrawal)	出現酒精戒斷症狀，或為避免(或減輕)戒斷症狀而持續飲酒。
嚴重度分級	<ul style="list-style-type: none"> ● 輕度：符合 2-3 項準則 ● 中度：符合 4-5 項準則 ● 重度：符合 ≥6 項準則

成癮帶來的負擔極為沉重，涵蓋了直接醫療支出、勞動力損失及因飲酒導致的死亡損害。據估計，臺灣每年因酒精相關疾病消耗的醫療資源達數十億新臺幣，且約有三至四成的家暴案件與酒後駕車事故可歸因於酒精使用。因此在法律或道德問題以外，著重酒癮之醫療層面，予以適當的介入，是降低社會成本、改善照護品質的關鍵策略。

酒癮作為腦部疾病的神經機轉

酒精成癮被歸類為腦部疾病，其生理學基礎在於長期攝取酒精後大腦結構與功能的實質改變。酒精會擾亂大腦的獎賞系統，強烈刺激多巴胺的釋放，以及許多神經傳導物質的異常。在「暴飲與中毒 (binge drinking and intoxication)」、「戒斷與負面情感(withdrawal/negative affect)」、「預期與渴求(preoccupation/anticipation)」這三個階段的循環中，大腦的杏仁核、基底核與前額葉皮質發生了複雜的神經調控³。長期飲酒會抑制興奮性的谷氨酸系統（包括N-甲基-D-天門冬胺酸受體, N-methyl-D-aspartate receptor [NMDAR]）並刺激抑制性的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)系統，導致大腦為了維持平衡而產生神經適應。一旦停止飲酒，大腦會陷入過度興奮的狀態，引發戒斷症狀。以下整合幾種最新影像學研究結果，以了解長期使用酒精對大腦所造成之病生理學變化：

(1) 腦結構核磁共振影像學：酒精對腦結構與網絡的影響

在腦結構核磁共振影像學(Structural

magnetic resonance imagine, Structural MRI)的最新研究中，酒精對大腦的破壞展現出顯著的區域特異性。長期酒精暴露會導致大腦皮質厚度廣泛性減少，特別是前額葉皮質(prefrontal cortex)、島葉(insula)及扣帶回(cingulate cortex)的萎縮最為嚴重，這些區域負責執行功能與情緒調節。近期的擴散張量影像(diffusion tensor imaging, DTI)研究更顯示：酒精會破壞大腦白質纖維的完整性，尤其是連結左右大腦半球的胼胝體(corpus callosum)以及連結前額葉與邊緣系統的縱束(fasciculus)，這些神經連結損傷可能導致大腦網絡傳遞效率下降。這些結構異常與工作記憶、決策與資訊處理速度受損密切相關。值得注意的是，縱貫研究顯示部分灰質體積與白質微結構在持續戒酒數週到一年之內可有相當程度恢復，但恢復幅度受年齡與病程長短顯著影響，顯示酒精對大腦的傷害具有可塑性但也存在難以逆轉的成分^{4,5}。

(2) 酒精成癮對腦迴路的重塑與代償機轉

結合功能性核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)，正子斷層掃描(positron emission tomography, PET)與核磁共振頻譜(magnetic resonance spectroscopy, MRS)的多模態影像分析，科學界對酒精成癮的腦迴路模型有了更深入的了解。成癮過程常被視為大腦「獎賞系統」反應偏向酒精與線索(cues)而過度活化，以及「執行控制系統」功能失調等導致的失衡。研究顯示，酒精會佔據腹側被蓋區(ventral tegmental area, VTA)到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)的獎賞迴路，使個案

對酒精相關線索的反應顯著放大，並相對減弱對日常生活自然獎賞（如美食、社交）的敏感度。與此同時，由背外側前額葉(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)主導的「由上而下」控制機制受損，導致個案在面對飲酒衝動時較難抑制或延遲反應。靜息態(resting-state)與任務態(task-based) functional MRI研究亦顯示：酒精成癮者在包含紋狀體與杏仁核等邊緣結構的網路中，可能呈現較高的功能連結，且此連結強度與壓力、不安等負面情緒誘發的渴求與自動化飲酒行為相關。此會造成酒精成癮從初期的「追求快感」逐漸演變為後期的「緩解不適」，形成自我強化、具有高度持續性的神經生物學惡性循環^{6,7}。

臨床生物標誌：從CDT 與到PEth 的應用

在AUD之臨床監測與早期診斷上，生物標誌(biomarkers)扮演了至關重要的角色；但目前還缺乏適當的工具。傳統上使用的肝功能指標如丙酮酸轉氨酶(γ -Glutamyl transferase, GGT)或平均紅血球體積(mean corpuscular volume, MCV)雖然易得，但特異性及敏感度較低。因為長期且大量的酒精攝取會干擾轉鐵蛋白的糖基化過程，所以能夠用缺糖型式運鐵蛋白(carbohydrate-deficient transferrin, CDT)來評估長期酒精使用。因為CDT之半衰期為2至3週，故其可做為過去幾週內長期飲酒行為的指標；目前健保有給付。但CDT對單次暴飲(binge drinking)或中度飲酒並不敏感，且在孕婦或嚴重肝病人者易有偽陽性。近年來，磷脂醯乙醇(phosphatidylethanol,

PEth)被視為目前檢測與量化酒精攝取最有效的生物標誌。PEth是一個直接指標，僅在人體攝取乙醇時由紅血球細胞膜合成。PEth的半衰期約為4-10天，這使其能反映過去2-4週的酒精攝取狀況。雖然PEth有很好的特異性、敏感度、不受多數疾病干擾以及與飲酒量有很好的相關性，其在檢體品質與檢驗方式的要求較高；導致其不易普及使用^{8,9}。PEth的導入與應用，能大幅提升臺灣酒癮戒治工作的成效。

藥物治療現狀與最新實證進展

近年來許多國際實務與專業學會指引（如APA、NICE guideline）建議：中度至重度酒精使用障礙的成人，應被主動提供藥物治療，第一線首選為Naltrexone或Acamprosate，並且一定要與心理社會介入（動機晤談、認知行為治療、復發預防、家族或團體治療）結合。Naltrexone主要降低酒精帶來的欣快感、減少大量飲酒天數。Acamprosate可穩定戒斷後的大腦谷氨酸(glutamate)平衡，用於維持戒酒。兩者皆有大型隨機試驗與統合分析支持其優於安慰劑的效果，因此被列為首選藥物。此外，Disulfiram在高監督情境下也有不錯的效果，主要因安全性與需要監測，多被定位為二線選擇。Topiramate、Gabapentin等在部分指引與實務建議中，可於第一線用藥無效或副作用無法忍受時考慮；並可依共病（如癲癇、焦慮、失眠）與風險（腎功能、認知副作用）個別化使用。整體而言，藥物不再被視為「輔助」，而是與心理治療並列的標準照護，且醫師應主動提出醫療選項，而非消極等待病人詢問^{10,11}。

表二 臨床生物標誌：CDT與PEth的應用與比較¹²

比較項目	CDT	PEth
機轉	血清轉鐵蛋白在長期大量飲酒下出現糖基化異常，低聚醣型比例上升，被視為「長期過量飲酒」的間接標記	在乙醇存在時，由磷脂酶 D(phospholipase D) 催化轉磷脂化反應所生成的異常磷脂，僅於體內暴露於乙醇時形成，因此被視為酒精攝取的直接標記
敏感度 (Sensitivity)	較差 (約 75-85% 能偵測到重度飲酒)	較佳 (約 80-95% 能偵測到重度飲酒)
特異性 (Specificity)	高，但受肝病 / 基因干擾	100% (無酒精不生成)
偵測窗口	反映過去 2-4 週的持續大量飲酒	反映過去 1-4 週內的飲酒行為，特別敏感於近 1-2 週的高危險或暴飲型態
Cut-off point	- 重度飲酒：%CDT > 1.7-2.0%。對應於每日攝取超過 50 至 80 克酒精，並持續至少 2 週	- 重度飲酒：PEth 濃度 ≥ 210 ng/mL。這代表過去 2 至 4 週內有持續且大量酒精攝取 - 顯著飲酒：濃度在 20 - 209 ng/mL 之間，顯示有規律飲酒行為

目前臺灣在此兩項主要藥物已經相當普及。雖需自費，但搭配衛生福利部提供之「酒癮治療費用補助方案」；可顯著降低個案之負擔，值得多加利用。

結語

總結而言，酒精使用障礙症的診療概念已經有根本性的轉變：從個人的意志力或道德瑕疵，變成具生理基礎的慢性腦部疾病。長期飲酒導致的大腦結構損傷與神經迴路重塑，解釋了成癮者無法自控的病理機制。其診斷與治療必須建立在對生物神經機轉的理解，在治療與復原的過程也會受到心理、社會與環境因素深刻影響。在臨床實務上，隨著CDT與PEth等精準生物標誌的應用（表二），結合Naltrexone與Acamprosate等實證藥物治療，醫療團隊能提供更具客觀且有效的介入策略。面對AUD的

巨大公衛危害，臺灣目前的治療模式已朝向「藥物與心理社會介入並重」發展。透過衛福部的補助方案降低門檻，鼓勵醫療端主動提供藥物選項，不僅能改善個案預後，更能有效減輕社會經濟負擔。唯有將酒癮視為可治療的醫療問題，落實科學實證的整合照護，才能協助患者脫離成癮循環，重建生活。

參考文獻

1. YC Huang, SC Wu, PC Hsiao, et al: Men's decrease and women's increase in harmful alcohol use from the 2014 to 2018 national surveys in Taiwan: A harbinger for an emerging national trend in East Asia? Int J Drug Policy 2022; 99: 103441.
2. IT Lee, PC Liao, TH Liu, et al: Psychometric evaluation of the Chinese version of alcohol

- relapse risk scale (C-ARRS) in patients with alcohol use disorder. *Alcohol* 2024; 120: 25-33.
3. GF Koob, ND Volkow : Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016; 3(8): 760-73.
 4. M Fritz, AM Klawonn, NM Zahr: Neuroimaging in alcohol use disorder: From mouse to man. *J Neurosci Res* 2022; 100(5): 1140-58.
 5. NM Zahr, KL Kaufman, CG Harper : Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nature Reviews Neurology* 2011; 7(5): 284-94.
 6. J Zeng, L You, F Yang, et al : A met-analysis of the neural substrates of monetary reward anticipation and outcome in alcohol use disorder. *Human Brain Mapp* 2023; 44(7): 2841-61.
 7. W Yang, R Singla, O Maheshwari, et al: Alcohol Use Disorder: Neurobiology and Therapeutics. *Biomedicines* 2022; 10(5): 1192.
 8. JA Hahn, R Fatch, NP Barnett, et al: Phosphatidylethanol vs Transdermal Alcohol Monitoring for Detecting Alcohol Consumption Among Adults. *JAMA Network Open* 2023; 6(9): e2333182.
 9. KJ Fagan, KM Irvine, BC McWhinney, et al: Diagnostic sensitivity of carbohydrate deficient transferrin in heavy drinkers. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 97.
 10. M McPheeters , EA O'Connor, S Riley, et al: Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2023; 330(17): 1653-65.
 11. VI Reus, LJ Fochtmann, O Bukstein, et al: The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. *Am J Psychiatry* 2018; 175(1): 86-90.
 12. N Aboutara , A Müller, H Jungen, et al: Investigating the use of PEth, CDT and MCV to evaluate alcohol consumption in a cohort of homeless individuals– A comparison of different alcohol biomarkers. *Forensic Science International* 2022; 331: 111147. 

