

〔総 説〕

アジアの口腔がん予防

千葉 逸朗

北海道医療大学歯学部口腔衛生学講座

Oral cancer prevention in Asian countries

Itsuo CHIBA

Department of Preventive and Community Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido School of Dentistry

Abstract

Oral cancer is one of the most common neoplasms in South and Southeast Asian countries, accounting for approximately 30% of all cancers. Oral cancer and the most common oral premalignancies such as leukoplakia and oral submucous fibrosis appear to be related to the habit of betel quid chewing. Although education for a cessation of this habit is important, there are few adequate strategies and policies for prevention, health promotion, and education related to oral cancer control. To carry out oral cancer prevention in these countries, an understanding of the sociocultural and economical backgrounds of betel quid chewers and a molecular epidemiological approach to “tailor-made health care” are needed.

Key words : betel quid chewing, genetic abnormalities, field cancerization, oral cancer prevention, tailor-made health care.

緒 言

南アジア、東南アジアではマラリア、デング熱、レプトスピラ症、コレラ、AIDSなどの感染症が大きな保健医療上の課題であり、がん対策の優先順位は比較的下位に位置している。しかしながら、これらの地域では噛みタバコ (betel quid chewing) の習慣があり、これを常習する

ことによる口腔がんが多発しており、大きな社会問題となっている。感染症が解決していないからといって放置できない疾患である。口腔前がん病変も噛みタバコ常習者に多発しており、その約10%はがん化する^{1,2)}。噛みタバコの習慣を止めさせるような口腔保健教育が重要と考えられるが、2千年以上行われてきた習慣であり、タバコによるニコチン中毒の影響もあり、止め

受付：平成15年3月31日

させることは大変困難である。特に僻地の住民は噛みタバコの為害性、口腔がんについてほとんど知識を持っていない。しかし、逆にこれらの情報を提供し、口腔保健教育をすることによって有効な口腔がん予防対策も可能であると考えられる。

本総説では、この噛みタバコで誘発された口腔がん注目し、その疫学的背景、噛みタバコの習慣の歴史と内容、噛みタバコ中の発がん成分、口腔病変とその遺伝子変異、および重要課題である口腔がん予防政策について略述する。

疫学的背景

口腔がんは南アジア、東南アジアで最も高頻度に発症するがんであり、全がんの約30%を占める³⁾ (表1)。日本を含めた西欧諸国では1～4%程度である⁴⁾ことを考えると、極めて高い有病率である。原因は噛みタバコであることが疫学的調査から明らかになっており、その常習癖と口腔がん、咽頭がん、食道がんなどの上部消化管のがんの発症との間に高い相関が認められる。さらに噛みタバコを常習している者は紙巻きタバコや葉巻などの喫煙率が有意に高く、喫煙習慣があると相乗的に作用して、発がんリスクが高くなる。口腔がんや、口腔前がん病変についての研究は、病理組織学的解析⁴⁾、疫学的調査⁵⁾、さらに分子生物学的解析⁶⁾などが報告されているが、これらの地域での口腔がんの発生率は依然として高く、口腔がんの予防対策はほとんど行われていないのが現状である。

噛みタバコの習慣について

口腔がんの記載は紀元前600年頃にサンスクリット語で書かれたインドの外科の論文 *Sushruta Samhita* の中に見られる²⁾。また噛みタバコの習慣は少なくとも2千年前に遡ることができる。当時の噛みタバコはbetel leaf (*Piper Betle L.*という植物の葉。ビンロージュの葉と

表1 がんの発生率(スリ・ランカでの1987年のデータ)

男	(%)	女	(%)
口腔がん	34.8	乳がん	20.3
食道がん	8.7	子宮頸がん	19.3
肺がん	7.5	口腔がん	12.5
喉頭がん	5.4	食道がん	10.1
白血病	5.3	卵巣がん	6.3
悪性リンパ腫	5.1	甲状腺がん	4.2

も言われる), areca nut (*Areca catechu L.*という木の実), slaked lime (消石灰) で構成されていたが、16世紀頃にポルトガル人らにより tobacco が導入された (図1)。全世界で約6億人、すなわち全人類の約10%が何らかの形で噛みタバコを常習しており、特に南アジア、東南アジア、太平洋地域、さらには世界中に広がったインド人居住地域で定着している²⁾ (図2)。

英語での噛みタバコの定義はあいまいであったが、1996年に行われたクアラルンプールでの会議で噛みタバコのことを“betel quid”とした⁷⁾。quidとは次のようなものである。

“a substance, or mixture of substances, placed in the mouth or chewed and remaining in contact with the mucosa, usually containing one or both of the two basic ingredients, tobacco and/or areca nut, in a raw or any manufactured or processed form.”

本総説では、混乱を避けるため、betel quidを「噛みタバコ」と訳し、その内容の一つとしてのタバコの葉をtobaccoと、さらに紙巻きタバコを単に「タバコ」という名称で使用するのを御了解頂きたい。

噛みタバコの使用法は実に多様であり、インドではbetel quidの他にpan masala, manipuri, mawa, khaini, gutka, miahri, gudhaku, bazaarなどが知られている。詳細な記述は成書を参照されたい⁸⁾。現在、我々が口腔がんの予防を行っているスリ・ランカでは、新鮮なbetel leaf, areca nut, slaked limeと乾燥さ

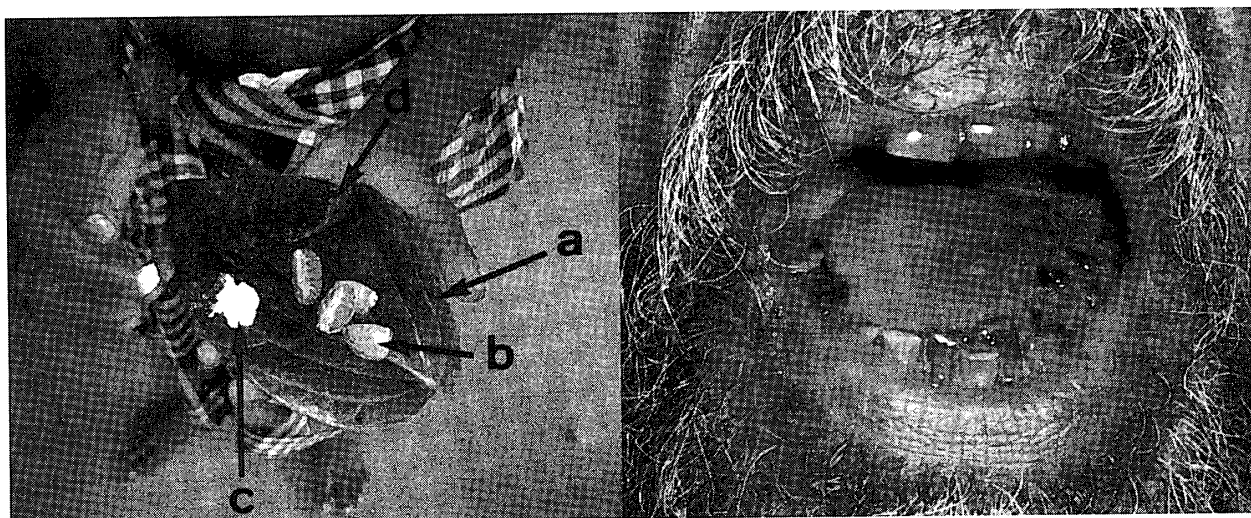


図1 噛みタバコとその常習者の口腔内
betel leaf(a), areca nut(b), slaked lime(c), tobacco(d)を用いる。噛んでいると口腔内が赤色になる。

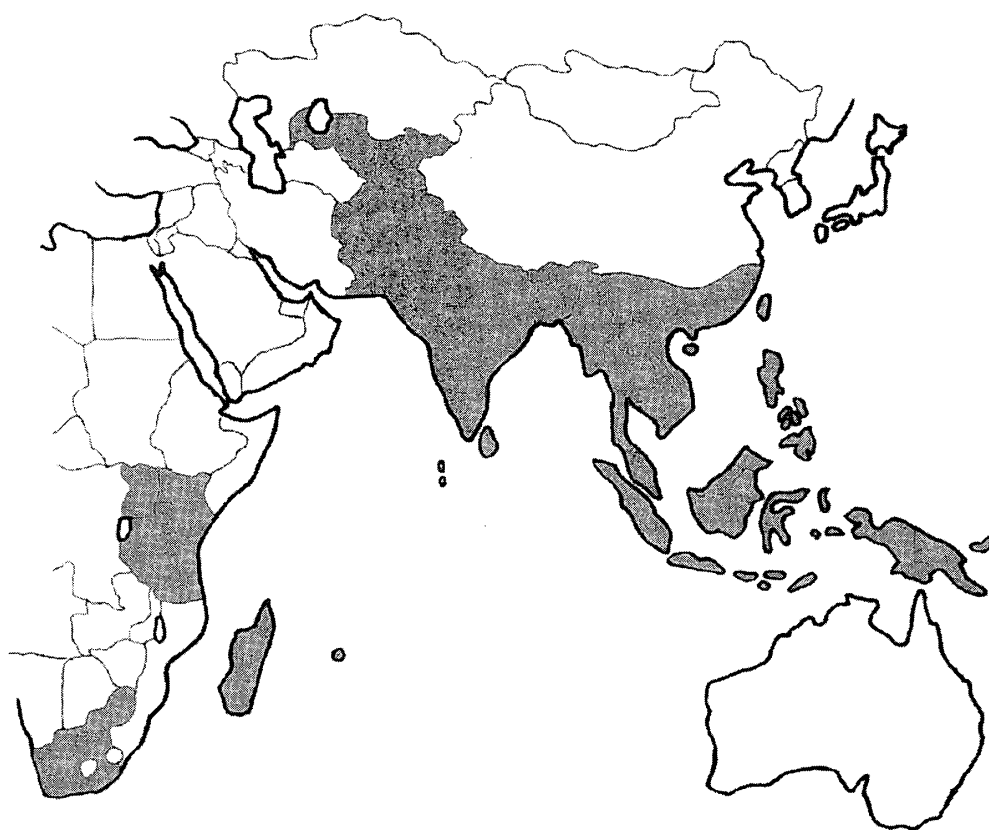


図2 噛みタバコの習慣のある地域

灰色の部分が噛みタバコの習慣のある地域である。他にインド人が移住した地域でもこの習慣が定着している。

せたtobaccoと一緒に口の中に入れて噛む。パプア・ニューギニアではtobaccoは用いず, betel leaf, areca nut, slaked limeを別々に口の中に入れる²⁾。米国でも噛みタバコは存在するが、こ

れはtobaccoのみである(図3)。煙が出ないので、高校生が隠れて使用することが多く、米国の若者の口腔内に前がん病変が認められる。

噛みタバコを行うと、①多幸福感が得られ、②



図3 米国の噛みタバコ
パッケージには“Warning : This product may cause mouth cancer.”と記載されている。

唾液の分泌を促し、③空腹を紛らわしたり、④歯の痛みを抑えたり、⑤つわりの防止などの効果が期待できる²⁾。母親や友人の勧めで始めることが多い。

噛みタバコの発がん性

areca nut には arecoline, arecaidine, arecolidine, guvacoline, guvacine などのアルカロイドが含まれている²⁾。そのうち, arecoline が最も多く含まれており、これが口腔内でニトロソ化を受けて N-nitrosamines となり⁹⁾、発がん物質として DNA やタンパク質と相互作用をする。このニトロソ化には薬物代謝酵素チトクローム p-450 が関与していることが示唆されている。

Tobacco はニコチンを含んでいるため、噛みタバコの習慣化に貢献している。噛みタバコ中の tobacco の発がんへの関与については、様々は疫学的調査が行われているが、未だに結論は出ていない¹⁰⁾。

Slaked lime は粘膜下組織に炎症を引き起こす。Nair らは slaked lime の水酸化カルシウムが areca nut の存在下で活性酸素を産生し、噛みタバコ常習者の口腔粘膜の DNA に損傷を与えると報告している¹¹⁾。

噛みタバコの成分に加え、歯の咬耗も大きな発がん要因の一つである。噛みタバコを常習している者の多くは咬耗が著しく、その結果として歯冠が鋭く尖っている。これが刺激となって口腔粘膜に損傷を起こし、慢性炎症となり、発がんの母地となる。

噛みタバコによって誘発される口腔病変

1) 口腔がん

噛みタバコの習慣は頬粘膜がんや歯肉がんを引き起こす大きな原因の一つであり、これらのがんが口腔がんのほとんどを占める(図4)。これに対して、西欧諸国や日本では舌がんが多く、喫煙の習慣が大きなリスクファクターであるが、飲酒、慢性炎症など複雑な因子が絡んでおり、原因の特定は困難である。

2) 白板症

噛みタバコ常習者によく見られる病変である。白板症というのは口腔粘膜の白色病変に対して付けられた「症候名」であり、臨床診断名である¹²⁾。従って病理組織学的概念は含まれていない。WHO は白板症を homogeneous タイプと non-homogeneous タイプに分類している。non-homogeneous タイプの中でも nodular タイプ(白板が結節状を呈している)と呼ばれる白板症はがん化する可能性が高い¹⁾。病理組織学

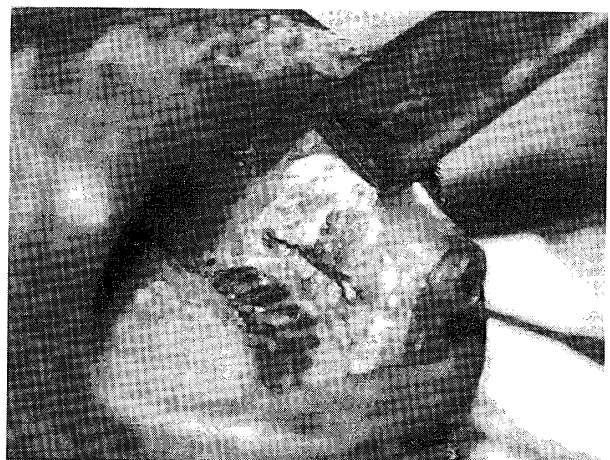


図4 典型的な噛みタバコ常習者の頬粘膜がん
噛みタバコが接触する部位に一致して扁平上皮がんが発生する。

的に異形成が高く、がん化する可能性の高いものを特に「前がん病変」と呼んでいる。がんと同様に、噛みタバコが接触する頬粘膜、歯肉、口角部などに頻発する。

3) 粘膜下線維症

慢性の前がん状態で、口腔粘膜全体が侵される¹³⁾。噛みタバコ常習者に特徴的な病変で、areca nutが原因と考えられている。噛みタバコの習慣のない日本では認められない。粘膜が硬く、白色を呈し、灼熱感、開口障害などの症状が特徴である。病理組織学的には、初期では粘膜下にリンパ球の浸潤が見られ、進行すると粘膜下の線維の増生とともに粘膜上皮の過角化が認められるようになる⁴⁾。本疾患の約8%ががん化すると報告されている¹⁴⁾。ステロイドの粘膜下注射が行われるが、効果は一時的で難治性である。

4) 口腔扁平苔癬

炎症性角化病変であり、口腔粘膜にレース状の白色病変、あるいはびらんを認める。第二大臼歯の頬側粘膜に両側性に見られることが多い。原因としてウイルス、アレルギーなどが考えられているが、未だに明確にはなっていない。ステロイド軟膏の塗布で一時的に軽快するが、再発しやすい。噛みタバコ常習者にも認められるが、噛みタバコが原因かどうかは明らかではない。分類としては“probable precancerous condition”となっている⁸⁾。

遺伝子変異

口腔前がん病変ががん化する際の遺伝子変異についてはほとんどわかっていない。さらに、ほとんどの分子生物学的解析は口腔がんの発症率の低い西欧諸国で行われている。現時点までのいくつかの噛みタバコ誘発口腔がんの遺伝子変異についてまとめた。

1) p53遺伝子

日本人の口腔がんの約50%にp53遺伝子変異

が認められているが、我々の検索でスリ・ランカの噛みタバコ常習者の口腔がんの43%にp53遺伝子の変異が認められた⁶⁾。さらに興味深いことに、その約半数はエクソン5に集中していた。また、通常の点変異(point mutation)に加え、塩基の欠失、挿入なども同定された。おそらく噛みタバコの特定の成分がDNAのある特定の部分をターゲットとして作用しているであろう。前がん病変では特定のエクソンの集中することなく、エクソン4から9にわたって、広く点変異が同定された。がん化の過程でエクソン5に変異のあるものが選択的に増殖するのではないかと考えている。

2) Ras遺伝子

H-ras遺伝子の変異が噛みタバコ常習者で高頻度に認められる¹⁵⁾。西欧諸国¹⁶⁾や日本^{17,18)}ではras遺伝子変異があまり認められないのとは対照的である。台湾での研究でK-rasの変異も報告されている¹⁹⁾。

3) フィールドキャンサライゼーション(Field cancerization)

1953年にSlaughterらは「フィールドキャンサライゼーション」という概念を提唱した²⁰⁾。口腔粘膜は常に外来の刺激に曝されており、特にアルコールやタバコなどの慢性曝露によって口腔粘膜全体が発がんのために準備された状態となることをいう。分子生物学的に考えると、口腔粘膜の表現型は正常だが、遺伝子異常が既に起こっており、その遺伝子異常が徐々に蓄積されて発がんする。がんを手術で切除しても、他の部分では遺伝子異常が蓄積されているために、二次がんが発生する(図5)。Jangらは口腔多発がんの組織のマイクロサテライト、あるいはヘテロ接合性の消失を検索し、それぞれのがんが独立して起こっていることを証明した²¹⁾。噛みタバコ常習者の口腔内もがん、前がん病変だけでなく、一見正常と思われる組織でも遺伝子異常が見られる可能性がある。

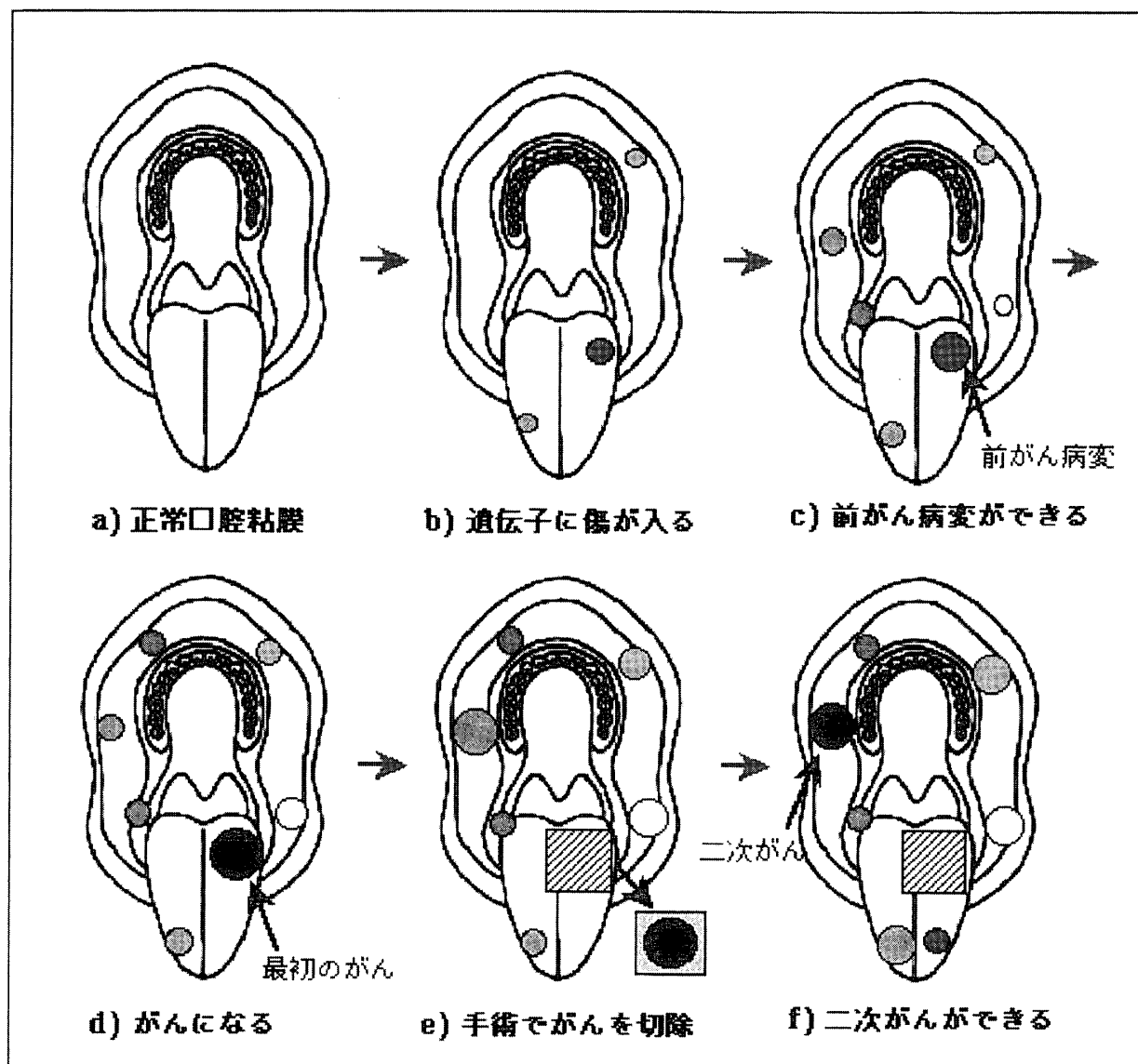


図5 フィールドキャンサライゼーション

(a)遺伝子異常のない正常な口腔。(b)初期には外部からの慢性刺激によって口腔粘膜の細胞に遺伝子異常が起こるが、表現型は正常である。(c)さらに刺激が加わると、遺伝子異常が蓄積されてその一部が前がん病変となる。(d)さらに進行すると、がん化するが、その周囲の組織にも遺伝子の異常が「蓄積」されている。(e)従って、このがんを手術で切除してしまっても、残った「正常」の部分からまたがんが発生する(f)。これを「二次がん」と言う。

4) チトクローム p-450

噛みタバコを常習していても口腔がんにならない人がある。これは発がん物質に対する感受性に違いが存在するためである。その「感受性の違い」を規定する因子の一つが薬物代謝酵素チトクローム p-450の遺伝子多型である。チトクローム p-450は前発がん物質 (procarcinogen) を活性化して発がん物質 (carcinogen) にする酵素であり、特にチトクローム p-

450 2A6はareca nut中のarecolineをニトロソ化する。我々はこのチトクローム p-450 2A6の欠損型が、噛みタバコを常習していても口腔がんにならない人に多いことを見いだした²²⁾。

5) グルタチオン-S-トランスフェラーゼ

解毒酵素の一つであるグルタチオン-S-トランスフェラーゼの遺伝子多型についても検索されており、口腔がん患者や、前がん病変を有する患者にこの酵素の欠損が多く認められた²³⁾。

アジアでの口腔がん予防

1) 一次予防

Guptaらがインドで積極的に口腔がんの一次予防を行っている²⁴⁻²⁹⁾。保健医療関係者に対して口腔病変を観察、診査できるように教育し、地域住民を数万人規模でスクリーニングを行った。non-homogeneousの白板症があれば積極的に切除し、噛みタバコの習慣を止めるように教育することにより、一定の効果を上げている。

2) 化学予防

インドでビタミンAを用いた化学予防が行われている³⁰⁾。短期的には効果があつたがビタミンAを止めると再発し、ビタミンAの副作用もあり、その後は行われていない。現在我々の研究グループでは、抗酸化剤を混合したチューインガムを(株)ロッテと共同開発し、スリ・ランカにて、噛みタバコ常習者で前がん病変を有する患者に与え、無作為割付け介入試験を行っている。

口腔がん予防政策

アジアにおける口腔がんの予防政策を立案する際には、文化的、経済的、社会的背景を考慮し、低コストで継続的に行うことができる体制を整備するべきである。多くの口腔がん患者は経済的に貧困な農民や紅茶園労働者であり、日々の生活費を得るために、病院受診が遅れ、進行がんの状態を訪れる場合が多い。また、生活習慣を変容させるということは容易なことではなく、単発的な政策、あるいは病院をベースにした対策では効果は期待できない。コミュニティレベルで集団をコントロールし、メディアを利用した教育体制などを含めた口腔保健対策が必要である。さらに、長期にわたって活動を行うためにはデータのマネージメントや、評価システムの構築が不可欠である。

一方で、薬物代謝酵素や炎症に関連する遺伝

子の多型を検索するなどの分子疫学的検索を行うことにより、発がん物質に対する感受性の個体差が明らかになれば、いわゆる「ハイリスク群」に対するテーラーメイドヘルスケアが可能になると思われる。

以上のように、噛みタバコで誘発された口腔がんという、因果関係の比較的是っきりとした、単純な系での予防対策においても、様々な観点から対策を考慮する必要がある、そのための人的、経済的および社会的支援が重要である。

文 献

1. Gupta PC, Bhonsle RB, Murti PR, Daftary DK, Mehta FS, Pindborg JJ : An epidemiological assessment of cancer risk in oral precancerous lesions in India with special reference to nodular leukoplakia. *Cancer* **63** : 2247-2252, 1989.
2. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human : Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca nut chewing; and some related nitrosamines. **37** : pp. 141-200, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1985.
3. Cancer Incidence in Sri Lanka, Cancer Control Programme, Ed. Randeniya B, Maharagama Cancer Institute, Sri Lanka, 1987.
4. Pindborg JJ : Oral Cancer and Precancer, John Wright & Sons, Bristol, 1980.
5. Boyle P, Macfarlane GJ, Maisonneuve P, Zheng T, Scully C and Tedesco B : Epidemiology of mouth cancer in 1989 : a review. *J R Soc Med* **83** : 724-730, 1990.
6. Chiba I, Muthumala M, Yamazaki Y, Uz Zaman A, Iizuka T, Amemiya A, Shibata T, Kashiwazaki H, Sugiura C and Fukuda H : Characteristics of mutations in the p53 gene of oral squamous-cell carcinomas associated with betel-quid chewing in Sri Lanka. *Int J Cancer* **77** : 839-842, 1998.
7. Zain RB, Ikeda N, Gupta PC, Warnakulasuriya S, van Wyk CW, Shrestha P and Axell T : Oral mucosal lesions associated with betel quid, areca

- nut and tobacco chewing habits : consensus from a workshop held in Kuala Lumpur, Malaysia, November 25-27, 1996. *J Oral Pathol Med* **28** : 1-4, 1999.
8. Mehta FS and Hamner JEI : Tobacco-related oral mucosal lesions and conditions in India, Basic Dental Research Unit, Tata Institute of Fundamental Research, Bombay, India, 1993.
 9. Hoffmann D, Brunnemann KD, Prokopczyk B and Djordjevic MV : Tobacco-specific N-nitrosamines and areca-derived N-nitrosamines : chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *J Toxicol Env Health* **41** : 1-52, 1994.
 10. Gupta PC, Pindborg JJ and Mehta FS : Comparison of carcinogenicity of betel quid with and without tobacco : an epidemiological review. *Ecol Dis* **1** : 213-219, 1982.
 11. Nair UJ, Friesen M, Richard I, MacLennan R, Thomas S and Bartsch H : Effect of lime composition on the formation of reactive oxygen species from areca nut extract in vitro. *Carcinogenesis* **11** : 2145-2148, 1990.
 12. Kramer IRH, Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. *Comm Dent. Oral Epidemiol* **8** : 1-26, 1980.
 13. Pindborg JJ, Murti PR, Bhonsle RB, Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. *Scand J Dent Res* **92** : 224-229, 1984.
 14. Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, Daftary DK, Gupta PC and Mehta FS : Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol* **13** : 340-341, 1985.
 15. Saranath D, Chang SE, Bhoite LT, Panchal RG, Kerr IB, Mehta AR, Johnson NW and Deo MG : High frequency mutation in codons 12 and 61 of *H-ras* oncogene in chewing tobacco-related human oral carcinoma in India. *Brit J Cancer* **63** : 573-578, 1991.
 16. Warnakulasuriya KA, Chang SE and Johnson NW : Point mutations in the *Ha-ras* oncogene are detectable in formalin-fixed tissues of oral squamous cell carcinomas, but are infrequent in British cases. *J Oral Pathol Med* **21** : 225-229, 1992.
 17. Sakai E, Rikimaru K, Ueda M, Matsumoto Y, Ishii N, Enomoto S, Yamamoto H and Tsuchida N : The *p53* tumor-suppressor gene and *ras* oncogene mutations in oral squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer*, **52**, 867-872, 1992.
 18. Sakata K, Alterations of tumor suppressor genes and the *H-ras* oncogene in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* **25** : 302-307, 1996.
 19. Kuo MY, Jeng JH, Chiang CP and Hahn LJ : Mutations of *Ki-ras* oncogene codon 12 in betel quid chewing-related human oral squamous cell carcinoma in Taiwan. *J Oral Pathol Med* **23** : 70-74, 1994.
 20. Slaughter DP and Southwick HW : "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* **6** : 936-968, 1953.
 21. Jang SJ, Chiba I, Hirai A, Hong WK and Mao L : Multiple oral squamous epithelial lesions : are they genetically related? *Oncogene* **20** : 2235-2242, 2001.
 22. Topcu Z, Chiba I, Fujieda M, Shibata T, Ariyoshi N, Ymazaki H, Sevgican F, Muthumala M, Kobayashi H and Kamataki T : CYP2A6 gene deletion reduces oral cancer risk in betel quid chewers in Sri Lanka. *Carcinogenesis* **23** : 595-598, 2002.
 23. Nair U and Bartsch H : Metabolic polymorphisms as susceptibility markers for lung and oral cavity cancer. *IARC Sci Publ* **154** : 271-290, 2001.
 24. Gupta PC : Survey of sociodemographic characteristics of tobacco use among 99, 598 individuals in Bombay, India using handheld computers. *Tob Control* **5** : 114-120, 1996.
 25. Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ, Aghi MB, Bhonsle RB, Daftary DK, Murti PR, Shah HT and Sinor PN : Intervention study for primary prevention of oral cancer among 36,000 Indian tobacco users. *Lancet* **1** : 1235-1239, 1986.
 26. Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ, Bhonsle RB, Murti PR, Daftary DK and Aghi MB : Primary prevention trial of oral cancer in india : a 10-year follow-up study. *J Oral Pathol Med* **21** : 433-439, 1992.
 27. Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ, Daftary DK,

- Aghi MB, Bhonsle RB and Murti PR : A primary prevention study of oral cancer among Indian villagers. Eight-year follow-up results. *IARC Sci Publ* 149-156, 1990.
28. Gupta PC and Mehta HC: Cohort study of all-cause mortality among tobacco users in Mumbai, India. *Bull World Health Organ* 78 : 877-883, 2000.
29. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS and Pindborg JJ: Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12,212 users. *Oral Dis* 1 : 54-58, 1995.
30. Stich HF, Brunnemann KD, Mathew B, Sankaranaryanan R and Nair MK: Chemopreventive trials with vitamin A and beta-carotene : some unresolved issues. *Prev Med* 18 : 732-739, 1989.