

連 載

がん予防学雑話(22)
口腔がんの発生要因

青木 國雄

口腔は外界と直接交通している器官であるので、常時数多くの刺激やがん原性要因の曝露を受けている。口腔の細胞や組織はしばしば傷害を受けるが、すぐに修復されている。しかしくり返しくり返し強い傷害を受け、それが何十年にもわたり続けば、正常な状態には回復できなくなり、がん発生の母地になる。外的病因としては物理的、化学的、生物学的な因子があり、また栄養学的要因も発がんに関連してくる。

物理的刺激としては、表面に固い部分やとがった食品とか、食物に混入した魚骨、砂とか表面の粗な異物、虫歯が放置されればそれによる擦過傷のくり返し、熱い飲食品を好む人の火傷、過冷な刺激と局部凍傷、器具による外傷などがある。化学的刺激としては、香辛料など粘膜に強い刺激を与えるもの、高塩食品、浸透圧の強い飲食品、酸味やアルカリ分の強いもの、石灰などを含む嗜好品など挙げられる。アルコールそのものはがん原性はないが多飲は粘膜を傷害し、代謝も狂わせる。たばこの害はいうまでもないが、口腔はとくにかみタバコによる粘膜傷害が著しい。生物学的要因は感染である。口腔内の慢性炎症は弱毒菌でも広い範囲の口腔粘膜をくり返し傷害するし、そうした菌は抗生剤が効果がないことが多い。歯周炎が悪化すれば歯は失われ粘膜も前がん状態に陥りやすい。ウイルス感染も発がんに関連するようである。抵抗力が低下すると感染し易くなりいわゆる口腔内雑菌も病原化する。虫歯（蝕症）の原因となり歯肉は正常に回復しにくい。栄養状態は代謝や免疫に関連しており、感染に対する抵抗性や細胞の修復力を変える。低栄養ではその他の病にもかかりやすくなり、病は悪化しやすい。一方栄養素を多くとっているように見えてもバランスが悪ければ代謝の変化や免疫低下がある。アルコール過飲はとくにビタミン不足を起ししやすい。糖尿病があれば代謝も変わり抵抗性も低下し、感染症ばかりでなく前がん状態にもなりやすい。これらの要因はいくつも重なって存在するし、相互に影響しあうので、病との関連の同定は容易ではない。人間集団での研究で各国共通して明らかに発がんに関連する要因は飲酒とタバコ（喫

煙やかみタバコ) である。

飲酒と喫煙

口腔、咽頭がんについては喫煙より飲酒の方が少しばかりリスクが大きいようである。平山のわが国の26.5万人のコホート研究の12年後の追跡調査結果では、飲酒者は非飲酒者に比べ、男で3.35倍、女で4.13倍と高く、喫煙では男2.7倍、女2.1倍であった。近接する食道がんのリスクも高い。飲酒と喫煙の両者が重なると、男では口腔がんリスクは6.6倍に高まる。外国でのMashberg(1980,1981)の報告で見ると、口腔、咽頭がんのリスクは飲酒は喫煙よりも高く、量と反応の関係を示していた。例えば飲酒量がウイスキー換算で一日約470グラム以下であれば、リスクは非飲酒者の3.3倍であるが、470グラム以上の飲酒者は15.2倍と急増する。一方喫煙では、喫煙なしまたは稀のグループのリスクを1.0とすると、シガレット一日10-19本の群では3.2倍、20-39本では4.5倍、40本以上で5.0倍であった。シガーやパイプでも4.1倍と高くなる。飲酒と喫煙は口腔がんに関して独立要因と判断され飲酒も喫煙もする人はリスクは相乗的となるといっている。

外的刺激が発がんに関連するもう一つの証拠はがん発生部位である。口腔底(舌の下側)、軟口蓋、舌の前面や側面にがんは多い。また舌の下面の舌小帯附近にある顎下腺のワルトン管開口部にも多い。外的刺激に強く曝露される部位である。タバコでは口蓋や歯肉にでき易いし、パイプ喫煙では口唇部にできる。かみタバコでは歯肉や頬部にもできる。それはかみタバコを長時間頬に含んでいるからといわれる。食物でも擦過傷ができたり、化学的刺激を受けるので、咀嚼した食物を一時的にためたり、食道へ送りこむ口腔の側方通路や口峡部にがん発生は高い。

口腔底や舌炎、舌側面などの粘膜にはケラチンが少なく、脂質が多く、分泌腺も多い。分泌腺は細胞回転が多く、細胞分裂時に有害物により傷害されるからと推定されている。一方舌後面、硬口蓋、頬部はケラチンが多く、分化も高いので外的刺激に強く、がん頻度は相対的に低い。前述した様にかみタバコ常用者では曝露時間が長いので頬部にもがんは発生する。細菌などによる慢性炎症は口内炎ばかりでなく慢性の広汎な歯周病をおこし、細胞、組織損傷が繰り返されるし、虫歯をつくり、歯を脱落させる。そうなると咀嚼力は低下し、口内浄化力は悪くなる。こうした状態はがんのリスクを高くすることはいうまでもない。

がんの多発傾向

口腔、咽頭がんには隣接する上部消化器に同時発生または継続して発生するがんが少なくないことも注意を要する。がん原性刺激は局所ばかりでなく隣接器官にも作用するわけで、喉頭、肺、食道がんが高くなってもおかしくない。口腔がん患者の20-30%に上部消化器がんが発見されたとの報告がある。

口腔がんの予防

前述した様に口腔がんの発生要因は主として外部要因によるので、そうした要因を除くか、遠ざけるか、避ければよいわけである。飲食物については、細菌などに汚染されず鮮度を保つための保存、管理、さらに調理も重要であり、口腔内を清浄に保つことががん発生予防の基本である。よくかむことも粘膜傷害を避ける上で重要である。もっとも強力な病因であるアルコールと喫煙は人々の嗜好という面で社会に長く、広く根づいたものであるだけに、その回避は容易でない。とくにアルコールは近年所得の急増と共に著しく消費量が増加しており、消費者は若年者にも拡大しているので、早急にいろいろな対策が必要である。若年から飲酒をはじめるとがんのリスクが高くなるからである。喫煙に比べてアルコールに対する健康指導の運動は少なく、アルコール依存症を中心に行われているだけで、がん予防の面ではほとんど取り上げられていない。また、一合くらいであれば循環器疾患のリスクを下げるといわれ、奨励するむきもある。一旦飲み始めると大量に及ぶ人が多いだけにアルコール依存症や肝障害ばかりでなく、がん予防も加えた教育が必要である。

かみタバコの禁止運動

インドや東南アジアで高率だったかみタバコ習慣もがんと関連が早くから分かっていたが、食生活が貧しく、労働の厳しい時代は数少ない楽しみの一つであった。近年は食糧不足も解消しつつあり、禁煙教育も盛んとなったのでこの習慣は次第に減少しつつある。かみタバコはビンロウジュの実に石灰をまぶし、コショウ科の植物キンマの葉でつつみ、これに香辛料や細かく砕いた木の実を加えたもので、しばしば発酵させたタバコのはの葉が加えられ、それをかむのである。道路に赤いかみすてのあとをよく見かける。口内が清々しくなるとか、消化によいといわれ、昔は子どもが空腹を訴えるとかませたという。昔からの習慣で食後にも出されるが冠婚葬祭や会合時にも、会場の入り口で机上に色どり鮮やかな薬味の数をそろえて展示し、ひとの要求に応じ、混ぜて売っている。口腔がんと関係が分かっても相当のインテリが立ち寄って買い求め、

私どもにもすすめていた。もっとも量は少ない。かみタバコの成分が口腔粘膜を傷害するので、口腔内に白斑症、ロイコプラキアという前がん状態が高率に出現する。ビンロウジュの実、タバコ、石灰だけをキンマに巻いてかみ、少しかんで頬部に押しこんで何時間もそのままにしている人も少なくない。それで頬部に孔のあく人も稀でなく、そうした部にもがんは発生する。一方僧侶のようにかんだ後はきだし口をすすぐ人々はがんは低いといわれる。曝露時間が問題であろう。インドでも低い学歴の人、栄養の悪い人々に前がん状態が高率なので、予防の可能性は十分あるわけである。口腔がんの90%がかみタバコといわれる地域で、Mehta, Guptaらは1969年から15万人について教育により習慣を変え、がん死亡を減少させようという介入試験研究を行っている。10年間追跡した3万人の集団で教育だけで口腔がん死亡を1/3まで減少させることに成功した。現在インドでは各地でこうした予防対策が行われている。第一次予防の成功例としてきわだった仕事と考えている。米国での多危険要因介入試験研究(MRFIT)でも禁煙、食生活と血圧管理により7年後に口腔がん死亡を30%減少させている。

口腔内の清浄といえば、わが国では1920年代後半から昔からの楊子や口すすぎだけでなく、歯磨きによる歯や口腔の浄化が奨励がされるようになった。1930年代には小中学生を対象に学校で教育するとともにラジオなどマスコミを通じて国民的運動が展開され、歯磨きをしないものは時代遅れといわれたほどの努力をした。こうして早朝の歯磨きは常識的なものとなったようである。それがどれほど口腔の清浄化に寄与したか分からないが、終戦後わが国の口腔がんは相対的に低率となった。最近では毎食後の歯磨きの励行の他、糸楊子による歯垢の除去などをすすめており、口臭も同時に除くのでとくに若い人の間で広がっている。一方1990-1995年の間でも口腔がん死亡は男40%、女20%も増加している。死亡数は1995年で4000例を越し、なお増え続けている。この一因としてアルコール摂取量の増加が考えられる。1960年から1990年の間に全国民のアルコール摂取量は4.5倍に増加し、大量飲酒者数も1965年の103万人から1990年の220万人と倍増している。したがってアルコール多飲の原因の究明やその作用について、またがんばかりでなく他の病も含めて一次予防、二次予防対策について取り組まねばならぬ時期と考えている。最近口腔がんも分子生物学的な研究が進歩し、遺伝子レベルの解明が進んでおり、また免疫学の進歩から治療法の改善も大きいので、これらの成果からの予防対策にも期待がもたれる。

(名古屋大学名誉教授・愛知県がんセンター名誉総長)