

り、たばこがいわゆる門戸開放薬物 (Gateway Drug) となっている。噛みたばこの風習が若者に蔓延すれば、それが新たな門戸開放薬物となって薬物乱用に繋がる可能性がある。

以下に、たばこ害と「ガムたばこ」害についての懸念を示す。

#### 1) 循環器障害

Benowitz らは無煙たばこ、シガレットおよびニコチンガムの心臓血管作用を比較してこれ等全てのたばこ使用が心拍増加と血圧上昇をもたらすことを報告した。Nanda と Sharma は噛みたばこ使用後における使用量の増加に応じた心拍増加と血圧上昇を記録している。

#### 2) 発がん性

3050 種類以上の科学物質がたばこの含有物として同定され、50 種類は既知の発がん物質である。ニトロソアミン類、特にたばこ特異性ニトロソアミン類は主要な口腔がんの発がん物質とみなされるべき存在である。口腔腫瘍は N-ニトロソノルニコチンおよび 4-1-1-ブタノンの水溶液をラットの口腔内面に適用して発生させることができる。

##### a) 南アジアにおける現状

白板症および口腔がんは、特にアジア諸国において口内たばこ使用の結果として普通にみられる。Simarak らはタイ国北部においてキンマ (betel leaf) を噛むことと口腔がんとの間に密接な関連があることを報告している。Sankaranarayanan らはインド南部における噛みたばこ使用と口腔がんの関連を見出した。Chakrabarti らは噛みたばこ使用者では口腔内の前がん病巣およびがん病巣の所見が極めて高度であることを報告した。前がん病変としては噛みたばこ長期使用による独特の粘膜下線維症が最も頻度が高い。Nandakumar らは、相対リスクは男女を問わず高いが、女性の方がかなり高いことを見出している。インド産のたばこ製品を分析した結果から、噛みたばこの使用は発がん性のたばこ特異性ニトロソアミン類への高濃度曝露を引き起こすであろうと結論された。

##### b) アメリカにおける噛みたばこ

アメリカがん学会によると、毎年 31,000 人以上のアメリカ人が口腔がんに冒され、そのうち約 8,500 人が命を落としていると発表している。また口腔がんの 90%がたばこから発症し、たばこを使用する量、使用年数に比例して増加していて、46%が「噛みたばこ」から発症していた。

##### c) EU で禁止

スウェーデン製のガムたばこは副流煙がないので嫌煙の考え方からすると一見妥当な商品のように見える。しかし、EU ではすでに各種の無煙たばこが発売禁止になり、アメリカでは口腔がんが多発して集団訴訟が起きている。その逆風の中で製造元のスウェーデンマッチ社は新製品を日本を最初のターゲットとして発売したので、ここから世界へ広がることを阻止するのは日本の責任であろう。

d) 日本でのガムたばこによる口腔病変が散見

わが国では、ニコチンガムが販売されて 11 年余にして依存症例、あるいは口腔粘膜病変の出現が報告されている。その 1 例では、ニコチンガム 1 日 6 個の処方です 3 か月後両側頬粘膜の違和感、疼痛が出現し、前がん病変が認められた。その肉眼ならびに病理組織所見ではスリランカにおける噛みたばこによる独特な前がん病変と酷似している。いずれも頬粘膜に広範なびらん白斑があり、この治療は近代技術を駆使しても極めて困難である。

### 3. 具体的方策（提言）

1) 「ガムたばこ」使用による健康危害研究推進及び研究結果を国民に伝える。

「ガムたばこ」使用による人体への影響に関し、医学及び歯学が共同して調査（国際疫学調査等）・研究を推進するとともに、その結果を関係機関に提出するとともに、併せて国民にわかりやすく伝える方策を実施する。当面、ガムたばこにおいても「たばこ製品」である以上、健康に対して警鐘する記述が包装の 30% を下回らないように指導する。

2) 「ガムたばこ」の発売には医学的・歯学的評価を義務付け、その結果を公表する。

「ガムたばこ」をたばこ製品として発売する際には医学的・歯学的評価を義務付け、その結果を説明書として添付する。

3) 「ガムたばこ」の販売を規制する。

鹿児島県の種子島等で実証実験が行われている「たばこカード」の早期全国導入を図るとともに、適切な個人情報保護を図りつつも、青少年への転売を目的とする大量購入を防ぐ等、適切な販売規制という方法も一案である。さらに未成年への販売が可能なインターネットによる宣伝販売について厳しい規制指導を行う。

4) 禁煙から卒煙までの教育体制を充実する。

すべての教育機関において、「たばこ」による健康危害を説き、禁煙から卒煙へと指導を切り替える。医学・歯学の研究者が科学的根拠に基づいた指導を行うものとする。

5) 家庭・学校・職場におけるガムたばこを含めた脱たばこ運動を展開する。

社会や職場において分煙や完全禁煙化が進んでいるなかで、単に喫煙者を隔離するのではなく愛情をもって卒煙を支援し、ガムたばこも含めた脱たばこ運動を家庭や学校へも展開し、若い世代へのたばこ使用の継代を防止する。

#### 4. 期待される効果

- 1) 「ガムたばこ」の日本での蔓延阻止を図ることにより、ガムたばこによる口腔がん、循環器障害の増加を予防する。
- 2) ガムたばこが、喫煙の代替手段として未青年者にはびこる可能性を未然に防ぐ。
- 3) 喫煙者に我慢を強いる「禁煙」から若者に対する「愛情卒煙」に切り替え、あらゆる種類のたばこ習慣から国民を開放する。
- 4) 脱たばこ国家プロジェクトの完成により、3兆円にも昇る医療費の削減が期待される。
- 5) 日本が脱たばこ国家となれば、アジア諸国の脱たばこを強力に牽引し、特に南アジアにおける噛みたばこ習慣改善に大きく寄与することができる。

## 参 考 資 料

### これまでに得られている情報の概要

#### 1) たばこ成分の口腔粘膜からの吸収に関しては未知である

口腔粘膜は、皮膚と同様に重層扁平上皮で覆われている。しかし口腔内の部位によって上皮の厚さが異なり、粘膜下組織に分布する血管の密度にも差がある。すなわち硬口蓋や舌背の上皮は厚く角化しているが、口底、舌下面、口唇では薄い。化学物質である薬物を経口で用いる場合、その剤形とは別に、服用方法の特殊なものとして舌下錠がある。これは、菲薄な口底部の粘膜から迅速に吸収されて全身に循環する機序に依存しており、多くの内服薬のように胃腸から門脈を経由し肝臓で処理されてから全身に運ばれる回路とは格段の差を示す<sup>1)</sup>。

このような特徴のある口腔に対して、物理的、化学的に多様な刺激が日々加えられるのは避けられないが、継続的かつ過度に及ぶ場合には口腔にも種々の疾患が成立する。喫煙が肺、心、脳等に大きな影響を与えることはすでに知られているが、口腔自体の傷害、疾患については必ずしもよく理解されていない。

皮膚、粘膜のたばこ成分の透過性には大きな差があると指摘されている。すなわち、ブタの皮膚、角化歯肉、非角化口底粘膜、頬粘膜に対してニコチンと NNN の透過性を調べた結果、口底粘膜が最も透過性が高く、皮膚が最も低かったとの報告がある。ガムたばこの場合、たばこ成分が最も貯留するのは口底部であることが推定され、ここからたばこ成分が極めて迅速にまた効率よく人体に吸収されることを忘れてはならない。ただし南アジア等で蔓延している口腔がんは圧倒的に頬粘膜に集中しており、これは、アジアの人たちは寝ながらビンロウを噛む習慣があることと関係があると思われる。いずれにせよ口底部あるいは頬粘膜は薄く透過性が高いため、たばこの影響を極めて受けやすい門戸といえる。我が国においては鋭縁咬頭、不良充填、不良補綴などによる機械的刺激がプロモーターとして働き、舌がんの頻度が口腔がんのなかで最も頻度が高いとされているので、ガムたばこが習慣として定着する場合にはこの傾向が助長されて舌がん、口底がんの頻度が増加する可能性がある<sup>2)</sup>。

#### 2) 口腔がんと噛みたばこについて

口腔がんは世界のがん死亡率の中で第7位を占めており、その8割が南アジアの開発途上国に集中している。これらの国々においては、ビンロウやたばこを噛む習慣が口腔がんの要因となっていると考えられている。スリランカの農村部において、NPO 法人アジア対口腔がん協会 (AFOC) が現地の歯科医師と連携して 1995 年から 1998 年まで 2 村落において年 1 回継続的にビンロウを噛

む習癖の発がんリスクについて調査および予防指導を続けた<sup>3)</sup>。その結果、ビンロウだけを噛む習癖は、労働条件が厳しい貧困農村地帯において鎮静麻薬効果を期待する、1500年以上にわたる習癖であることが判明した。また、ビンロウのみを噛む習癖では発がんリスクは低いが、たばこあるいは石灰を混ぜて噛む習慣では極めて高い発がんリスクを生ずることが示唆された。さらに、一日当たりのビンロウ嗜好時間と発がんリスクの関連についても、一定の関係がある可能性が考えられた。

### 3) ビンロウ噛みの習癖の多様性と発がんリスクについて

ビンロウ噛みの習癖の多様性と発がんリスクについて、数々の報告がなされている。Ikeda et al.<sup>4)</sup>は、カンボジアで408名のビンロウを噛む習癖がある人に対して口腔粘膜病変を調査し、扁平苔癬が認められた群の95%がビンロウにたばこを入れて噛む習癖をもつ人であったと報告している。Harvey et al.<sup>5)</sup>は、アレカナツ（ビンロウ）のアルカロイドと口腔粘膜への刺激性を観察した *in vitro* の実験で、このアルカロイドによって過剰なコラーゲンの生成が生じ、口腔粘膜下線維症を引き起こすと報告している。また、Ranasinghe et al.<sup>6)</sup>は、スリランカの口腔がん患者38名についてビンロウ噛みの習癖の様相を調べ、その84%がビンロウにたばこを混ぜて噛む習癖をもっていたと報告している。Paymayster<sup>7)</sup>も、ボンベイの口腔がん患者の習癖の様相を調べ、その87%がビンロウを噛む習癖があったと報告している。

AFOCが調査したモロカワ村では、ビンロウにたばこあるいは石灰を混ぜて噛む習癖がある人は全体の約46%で、その約50%に前がん病変あるいは前がん病態と思われる口腔粘膜疾患が認められた。逆に、ビンロウを噛む習癖をもっている人も、たばこあるいは石灰を混ぜていない人には前がん病変はほとんど認められなかった。一方、ラトナプーラ村では、ビンロウにたばこあるいは石灰を混ぜて噛む習癖をもっている人は非常に多く、その約77%であった。その約77%に前がん病変を含む口腔粘膜疾患およびがん病変が認められた。このことから、ビンロウだけを噛む習癖では発がんリスクは低いが、ビンロウにたばこあるいは石灰を混ぜて噛む習癖ではかなり高い発がんリスクが生じることが推察されている。

一日当たりのビンロウの嗜好時間と発がんリスクについて、Yaacob<sup>8)</sup>は、1991年にマレーシアのゴム農園労働者、インド人329名、マレーシア人306名、計635名に対して、ビンロウを噛む習癖と口腔粘膜病変との相関関係を調査した結果、インド人はビンロウにたばこを入れて頻回にかつ長時間噛んでおり、白板症、粘膜下線維症が24名にみられたが、マレーシア人はたばこを入れて噛まないためそのような病変は認められなかったと報告している。

#### 4) 口腔がん発現頻度の民族的、地理的差異と生活習慣について

日本には嚙みたばこの習慣はほとんどないが、インドではビンロウと組み合わせた嚙みたばこの習慣があり、ヨーロッパ、アメリカでは別のタイプの嚙みたばこ習慣がある。全腫瘍の発生頻度に占める口腔がんの割合は、日本で約2%、インドで30~40%、英国、フランスで約4%といわれている。

日本の口腔がんでは ras がん遺伝子の点突然変異による活性化の頻度、p53 がん抑制遺伝子不活性化の頻度はそれぞれ3%、63%であり、インドでは35%、21%、ヨーロッパ、アメリカでは日本と近い頻度である<sup>9)</sup>。

以上のことから、世界の口腔がんは嚙みたばこによる口腔がん（たとえばインド）とそうでない口腔がん（現在の日本）に分類される。また、がんは複数の遺伝子異常の蓄積によって発生する遺伝子疾患という立場で考えると、嚙みたばこによる口腔がんでは ras がん遺伝子活性化が重要な役割を果たし、嚙みたばこが関与しない口腔がんでは ras 遺伝子異常はほとんど関与していない可能性がある。

将来、日本でも嚙みたばこが蔓延すれば、インド型の口腔がんが増加する危険性があり、その発生頻度もヨーロッパ、米国程度に増加する危険性が考えられる。

## 参 考 文 献

- 1) 吉澤信夫、五十嵐朋子 (2004) ; 喫煙による健康被害、特に口腔の所見について, 循環器専門医 , 12, 351-6.
- 2) 吉澤信夫編 (1994) ; 口腔領域における潰瘍性病変の診断と処置法, 歯科医療 (特集), 8, 4-55.
- 3) 川口浩司、佐藤淳一、他 (2003) ; スリランカの農村部における口腔がん検診、予防指導の長期経過報告, 日本国際保健医療学会雑誌, 17, 16-21.
- 4) Ikeda N, Handa Y, Khim SP. (1995) ; Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population, Community Dent Oral Epidemiol, 23, 49-54.
- 5) Harvey W, Scutt A, Meghji S, Canniff JP. (1986) ; Stimulation of human buccal mucosa fibroblasts in vitro by betel nut alkaloids, Archs oral Biol, 31, 45-9.
- 6) Ranasinghe AW, Warnakulassuriya KAAS, Johnson NW. (1993) ; Low prevalence of expression of p53 oncoprotein in oral carcinomas from Sri Lanka associated with betel and tobacco chewing, Europ J Cancer, 29(B) 147-50.
- 7) Paymaster JC. (1962); Some observation on oral and pharyngeal carcinomas in the state of Bombay, Cancer,15, 578-83.
- 8) Yaacob H. (1991); Betel chewing habits and oral mucosa, Hospital Dentistry & Oral Maxillofacial Surgery, 3 ,13-5.
- 9) Sakai E, et al. (1992) ; The p53 tumor-suppressor gene and ras oncogene mutations in oral squamous-cell carcinoma, Int J Cancer, 52, 867-72.

## 用語の解説

たばこ枠組条約 (FCTC)

2003年 WHO 総会で全会一致で採択され、2005年2月27日に発行した。内容は、①たばこ広告の全面禁止、②「ライト」や「マイルド」のような健康への影響が誤解されるような表現の規制、③たばこの箱の30%~50%以上のスペースで具体的な警告表示を実施すること、④未成年がたばこの自動販売機を利用できないような措置をすること、⑤たばこの消費削減には、増税・価格の値上げが有効であること。

### 一般医薬品 (OTC)

OTCは「over the counter」の略で、薬局のカウンターで購入できる薬のこと。これまで医療機関を受診しなければ手に入らなかった薬が、大衆薬として薬局などで買えるようになったものを指す。

### たばこ事業法

1984年施行。「我が国たばこ産業の健全な発展を図り、もって財政収入の安定的確保及び国民経済の健全な発展に資することを目的とする」ため、公衆衛生上の観点からの消費抑制策の妨げとなっている。

### 門戸開放薬物 (Gateway drug)

ある薬物を乱用すると別の薬物を乱用しやすくなる場合、その薬物は別の薬物の門戸開放薬物と呼ばれている。

### ビンロウ

ビンロウの実には興奮物質アルカロイドが含まれ、コカ（コカインの原料）のように精神を高揚させる作用がある。実際にビンロウを朝噛むと眠気が消えてしまう。若干の依存性もあり、常習者はビンロウがきれると眠気や倦怠感などの軽い禁断症状を起こすという。

### 粘膜下線維症

口腔粘膜下の線維性硬結が症状で、病理学的には線維の増加や硝子化がみられる。本症の発生は刺激の強いたばこやビンロウを噛む習慣がある地域と一致するので、これらの刺激が病変を起こすのに関係すると考えられている。日本ではこの病変はみられない。