

食道癌患者の口腔内環境と術後合併症・予後に関する研究とその後の展開

佐藤 雄 亮

秋田大学大学院医学系研究科 胸部外科学講座

(accepted 8 April 2026))

Oral environment in esophageal cancer patients: Impact on postoperative complications and prognosis

Yusuke Sato

Department of Thoracic Surgery, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

Key words: Oral microbiome, Esophageal cancer, Toll-like receptors, Periodontitis, L8020

このたび秋田医学会学術賞という大変名誉ある賞を賜ったことを、大変光栄に思う。選考にあたりご尽力いただいた秋田医学会の先生方ならびに関係者の皆様に、まず心より御礼申し上げたい。本賞は決して一人で成し得た成果ではなく、これまで共に研究を進めてきた秋田大学胸部外科の同僚、大学院生、関連診療科の先生方、そして多くの共同研究者の協力によって初めて成り立ったものである。この場を借りて深く感謝申し上げたい。また日々の臨床と研究を支えてくださっている医局員、病院スタッフの皆様にも改めて感謝の意を表したい。なにより、「研究は雄亮の思うようにやっけていいよ!」という言葉があったからこそ、「思い立ったら即行動」を繰り返し、それを長年続けてくることができた。その積み重ねの結果として、今回の受賞につながったと感じている。教授在任中にこの言葉をかけてくださり、研究を自由に進める環境を与えてくださった南谷学長には、心から感謝申し上げたい。

本稿では、これまで取り組んできた「食道癌患者の口腔内環境と術後合併症・予後に関する研究とその後の展開」について受賞記念講演で発表した内容を特別寄稿として報告する。

本研究は、食道癌患者の口腔内環境が術後合併症および長期予後に与える影響を臨床研究、分子生物学的基礎研究、機能実験の各段階から体系的に解明し、その知見を基盤として新たな予防・治療戦略へと展開してきた一連の研究である。

筆者は秋田大学胸部外科学講座に所属する食道外科医として20年以上にわたり食道癌診療に従事してきたが、本研究の原点は2007年に経験した一症例に遡る。当時の我々は食道癌患者の口腔内環境に対する意識は皆無で、周術期管理においてもその評価や介入は全く行っていなかった。

症例は63歳女性、胸部食道癌に対して手術を施行した。術後翌朝に筆者が抜管を行った際、口腔内は著しく不良な状態であり、

粘稠な分泌物の貯留と強い悪臭を認めた。可能な限り吸引処置を行った上で抜管したもの、直後に誤嚥性肺炎を発症し、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）へと進展した。ステロイドパルス療法を繰り返すも改善せず、最終的にはサイトメガロウイルス肺炎を併発し、救命することができなかった。

本症例は、口腔内環境が食道癌術後の呼吸器合併症、ひいては生命予後に重大な影響を及ぼし得ることを強く示唆するものであった。この経験を契機として、口腔内環境と食道癌術後経過との関連に対する強い問題意識を抱き、本研究に着手するに至った。2009年より福田雅幸教授、高野裕史准教授をはじめ歯科口腔外科の先生方の協力のもと、食道癌手術前に必ず口腔機能評価を実施し、必要に応じて抜歯などの歯科的介入を行ってから手術を実施する体制を整備した。その結果、食道癌術後の重症肺炎は著明に減少することが明らかとなった¹⁾。さらに臨床データの集積を進め、2009年から2021年の508例を解析したところ、口腔内環境良好と判断されたのは101例（19.9%）にとどまり、207例（40.8%）に軽度歯周病が認められ、176例（34.6%）は抜歯を必要とする重度歯周病であり、さらに24例（4.7%）はすでに歯が一本も残っていない無歯顎であった。すなわち、食道癌患者においては歯周病を中心とした口腔内環境の悪化が極めて高頻度に存在することが示された。さらに歯周病の程度が食道癌術後の長期予後に影響する独立した因子であることも明らかになった²⁾。また無歯顎であることが縫合不全の発生に関与する独立因子である可能性も示唆され、この内容を英文論文として投稿中である。以上の結果は、口腔内環境が術後肺炎や縫合不全といった周術期合併症と密接に関連するのみならず、食道癌患者の予後全体に影響を及ぼし得る重要な臨床因子であることを示すものであった。

2008年から2010年までの2年間、米国カリフォルニア州ロサンゼルスJohn Wayne Cancer Instituteにおいて、ポストドクトラルフェローとして研究留学する機会を得た。当時は、食道癌患者の口腔内環境が腫瘍の進行に関与し得るという発想は全く持ち合わせていなかった。そのような中、留学中に初めてボスから与えられたテーマが、「癌微小環境におけるToll-like receptors (TLRs) の役割」に関する総説論文の執筆であった。TLRsは主として免疫細胞に発現し、細菌やウイルスなどの病原体由来分子を認識することで、自然免疫および獲得免疫応答を開始させる受

Corresponding Authors: Yusuke Sato
Department of Thoracic Surgery, Akita University Graduate School of Medicine,
1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
Tel: +81-18-884-6132
Fax: +81-18-836-2615
E-mail: yusuke@doc.med.akita-u.ac.jp

* 令和8年2月17日 秋田医学会学術賞受賞記念講演

4つのメカニズムで抑制

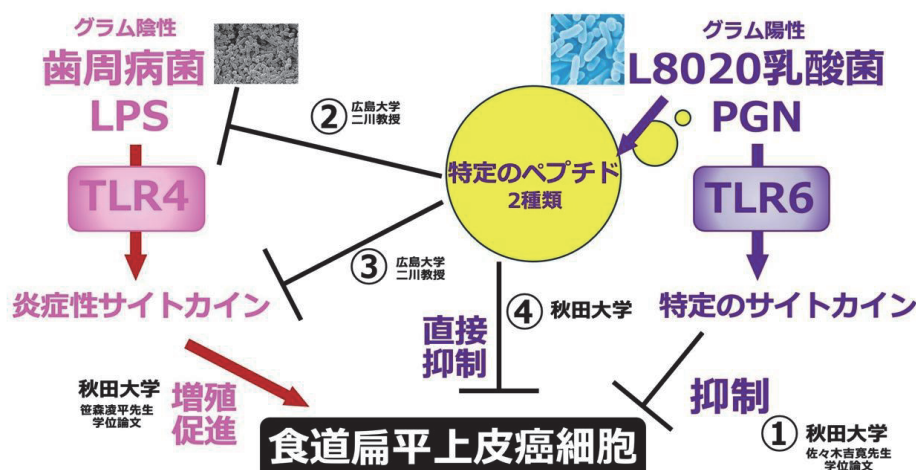


図1. L8020 乳酸菌の抗腫瘍効果のメカニズム

容体であり、生体防御の最前線を担う分子群である。当時、TLRsが免疫細胞のみならず多様な癌細胞にも発現し、腫瘍の増殖や進展に関与することを示唆する報告がされ始めた時期だった。筆者は約1か月を費やしておよそ300編の関連論文を精査・分類し、総説論文としてまとめたが、その過程で、食道癌とTLRsの関連を直接検討した報告が皆無であることに気付いた。この「空白領域」の存在は強い着想をもたらすものであり、帰国後、食道癌におけるTLRsの役割に着目した研究を継続的に展開する契機となった。この経験は、口腔内細菌叢と食道癌との関連を分子レベルで解釈する基盤となり、後の臨床研究と基礎研究を結びつける重要な契機となった。

ヒトの口腔内には約700種類の細菌が存在し、一般に善玉菌、日和見菌、悪玉菌に分類される。悪玉菌の代表は歯周病菌であり、歯周病への関連の強さに基づき、Red complex, Orange complex, Yellow complexなどに分類されている。その中で、Red complexを構成する3種類全てとOrange complexを構成する10種類中7種類がグラム陰性菌であった。この点に注目し、グラム陰性菌の細胞壁を構成するリポ多糖(LPS)を認識するTLR4の発現に注目したところ、TLR4高発現症例では術後予後が有意に不良であった³⁾。一方で、乳酸菌、酪酸菌、枯草菌(納豆菌)などの善玉菌はすべてグラム陽性菌であり、グラム陽性菌の細胞壁を構成するペプチドグリカン(PGN)を認識するTLR6に着目した解析では、TLR6高発現症例において術後予後が有意に良好であった⁴⁾。これらの結果は、口腔内細菌叢の構成、すなわちグラム陰性菌優位かグラム陽性菌優位かというバランスが、TLRsを介したシグナル伝達を通じて食道癌の生物学的挙動に影響を及ぼし、最終的に患者予後を規定し得る可能性を示唆するものであった。

さらに機能解析として細胞実験を行ったところ、グラム陰性菌由来のLPSが食道扁平上皮癌細胞に作用するとTLR4を介して炎症性ケモカインであるCCL2が産生され、癌細胞の増殖が促進されることをin vitro および in vivo の双方で明らかにした⁵⁾。一方、グラム陽性菌由来のPGNによる刺激では、TLR6を介してCXCL10が産生され、癌細胞の増殖が抑制されることをin vitro

および in vivo の双方で明らかにした⁶⁾。これらの結果は、口腔内細菌叢が単なる感染源として周術期合併症に関与するにとどまらず、TLRsを介したシグナル伝達を通じて腫瘍微小環境を制御し、癌細胞の増殖動態そのものに直接的な影響を及ぼす重要な因子であることを示唆するものであった。

これらの研究成果を統合すると、従来想定されてきた「口腔内環境不良であることが術後肺炎を惹起し、その結果として術後予後を規定する」という単純な因果関係にとどまらず、「口腔内環境不良であることそのものが食道癌の生物学的特性や腫瘍微小環境に直接影響を及ぼし、癌の進行を促進することで予後を規定する」という新たな概念が導かれる。研究の特徴は、臨床での観察から得られた仮説を出発点として、患者データの解析、分子生物学的解析、さらに細胞機能実験へと、一貫した研究軸のもとに段階的に検証を行ってきた点にある。このように、臨床的疑問から出発し、分子機構の解明へと至る連続的な研究展開を通じて、口腔内細菌叢と食道癌との関連を多層的に理解する独自の研究体系を構築するに至った。

こうした一連の研究を進める中で、広島大学歯科の二川浩樹教授が発見したL8020乳酸菌を2022年に着目した。本乳酸菌の発見は、「障害があり口腔ケアが困難であるにもかかわらず、う蝕や歯周病を発症しない人が存在するのはなぜか」という臨床的疑問に端を発している。二川教授はそのような対象者の口腔内から42種類の乳酸菌を分離し、その中でう蝕原因菌および主要な歯周病菌に対して最も強い抑制作用を示した乳酸菌を同定し、これをL8020乳酸菌と命名した。このL8020乳酸菌成分を含有するオーラルケア製品は2014年より実用化されており、アルコールを含まず、さらに一般的なマウスウォッシュに用いられるような強力な殺菌剤を含まないという特徴を有する。アルコール含有マウスウォッシュについては、アルコールの代謝産物であり発癌性が指摘されているアセトアルデヒドの産生との関連から、頭頸部癌のリスクを高める可能性が2編のメタアナリシスにおいて報告されている。また強力な殺菌剤は口腔内の有益な善玉菌を短時間で大きく減少させ得ることが明らかになっている。これらの点を踏ま

えると、L8020 乳酸菌を用いたオーラルケアは、歯周病菌を抑制しつつ有益な善玉菌を温存するという観点から理論的に極めて合理的であり、口腔内細菌叢を善玉菌優位へと再構築し得る介入手段であると考えられた。

この発想に基づき、L8020 乳酸菌成分を含有する歯磨剤およびマウスウォッシュを用いて術前に口腔内環境を善玉菌優位の状態へと制御することで、食道癌手術後の肺炎および縫合不全の発生率を低減し得るかを検証するため、特定臨床研究 (jRCTs021230010) を開始した。口腔内細菌叢は外部から制御可能な介入因子であり、本研究により臨床アウトカムの改善が実証されれば、従来の周術期管理の概念を拡張し得る新たな予防医療戦略として大きな意義を有するものと考えられる。

さらに本研究は、L8020 乳酸菌が産生する特定のペプチドが食道癌にとどまらず、胃癌、膵癌、肺癌など複数の癌腫においても癌細胞の増殖を抑制する可能性へと発展している。これまでの研究から、同ペプチドは歯周病菌の抑制、炎症性サイトカインの抑制、さらには癌細胞増殖の直接的抑制といった複数のメカニズムを介して抗腫瘍効果を発揮し得ることが示唆されている (図 1)。これらの知見を基盤として、L8020 乳酸菌由来ペプチドの癌細胞増殖抑制効果に関する研究を進めており、関連する知的財産についても出願に至っている。

本研究の社会的意義は、食道癌という特定疾患にとどまるものではない。歯周病は高血圧、糖尿病、心疾患、脳血管疾患、免疫関連疾患、さらには多くの悪性腫瘍と関連することが知られており、口腔内環境は全身疾患の重要な修飾因子として位置付けられている。秋田県民の口腔内環境に対する意識は非常に低く、80 歳以上で自分の歯を 20 本以上保持する割合 (いわゆる 8020 運動達成率:L8020 乳酸菌の名前の由来) は全国平均 51% に対して 17% にとどまっている (2016 年秋田県民歯科疾患実態調査)。さらに、60 歳以上で 24 本以上の歯を保持する割合も全国平均 74% に対して 38% と低値であり、口腔健康の維持は依然として大きな課題である。一方で、脳血管疾患死亡率が全国 1 位、糖尿病死亡率が全国 3 位、高血圧性疾患死亡率が全国 5 位とされており、生活習慣病と口腔内環境との関連は喫緊の公衆衛生課題である。さらに、秋田県は 28 年連続で癌死亡率が全国最下位 (ワースト 1) であり、口腔内環境の改善を通じた疾病予防は、地域医療において極めて重要な戦略となり得る。

今後はさらに本研究を発展させ、複数の共同研究を通じてその臨床的有用性の検証を進めていく予定である。京都大学との共同研究では、抗癌薬により生じる口腔粘膜炎症と口腔細菌叢との関連を解析し、乳酸菌含有マウスウォッシュによる予防効果を検証する研究が計画されている。また秋田大学においては、歯周病治療と L8020 乳酸菌を用いたオーラルケアが糖代謝に及ぼす影響を評価する研究が進行予定である。さらに、秋田大学、台湾高雄大学、米国スタンフォード大学との国際共同研究として、アルコール代

謝に関わる ALDH2 遺伝子多型と L8020 乳酸菌オーラルケアのアセトアルデヒド低減効果との関連を検討する研究も計画されている。

本研究は、食道癌患者の口腔内環境に着目し、臨床観察から分子機構の解明、さらには予防・治療戦略の創出へと展開したトランスレーショナルリサーチの一例である。口腔内細菌叢を善玉菌優位の状態へと制御することにより、食道癌術後合併症の低減にとどまらず、癌の進行抑制や長期予後の改善、さらには生活習慣病の予防にもつながる可能性がある。本研究は、口腔内環境というこれまで十分に注目されてこなかった要因に焦点を当てることで、癌医療と全身疾患予防を結びつける新たな医療パラダイムを提示するものであり、今後はその精緻な制御を基盤とした診療戦略の確立を通じて、食道癌のみならず全身疾患の予防および予後改善、さらには秋田県における癌死亡率ワースト 1 脱却に寄与することを目指したい。

参 考 文 献

- 1) Sato Y, Takano H, Nakata A, *et al.* Esophageal cancer patients have a high incidence of severe periodontitis and preoperative dental care reduces the likelihood of severe pneumonia after esophagectomy. *Dig Surg* 33:495-502, 2016.
- 2) Nozaki S, Sato Y, Takano H, *et al.* Pretreatment periodontitis is predictive of a poorer prognosis after esophagectomy for esophageal cancer. *Esophagus* 21:120-130, 2024.
- 3) Sato Y, Wakita A, Kawakita Y, Liu J, Nagaki Y, Nanjo H, Ito S, Terata K, Imai K, Minamiya Y. High TLR4 expression predicts a poor prognosis after esophagectomy for advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus* 17:408-416, 2020.
- 4) Sato Y, Wakita A, Maeda E, *et al.* High TLR6 expression status predicts a more favorable prognosis after esophagectomy for locally advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Curr Oncol* 30:4724-4735, 2023.
- 5) Sasamori R, Sato Y, Nomura K, Wakita A, Nagaki Y, Kemuriyama K, Sasaki Y, Nozaki S, Takahashi T, Terata K, Imai K, Minamiya Y. Lipopolysaccharide induces CCL2 through TLR4 signaling and promotes esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation. *Am J Cancer Res* 14:3497-3512, 2024.
- 6) Sasaki Y, Sato Y, Nomura K, Wakita A, Nagaki Y, Sasamori R, Yoneya T, Takahashi T, Yamada M, Takahashi M, Terata K, Imai K. Peptidoglycan induces CXCL10 production and inhibits esophageal squamous cell carcinoma proliferation. *Am J Cancer Res* 14:5874-5884, 2024.