



〔最終講義〕

腫瘍内科学の展望 ～黎明から発展へ～



滝口 裕一

(2024年3月19日受付, 2024年6月10日公表)

千葉大学医学部附属病院に「腫瘍内科」という名称の診療科ができたのは2016年であるが、それまで「臨床腫瘍部」において中央診療部と診療科の2つの役割を併せ持っていたものを分離させた結果である。従って「臨床腫瘍部」が新設された2007年が実質的な腫瘍内科の開始である。日本における腫瘍内科、腫瘍内科学の歴史は新しく、米国においても決して古いものではない。腫瘍内科学の定義は比較的明確であるが[1], それぞれの国の医療環境に応じて腫瘍内科学に求められるものは異なる。黎明期から発展期への移行が求められる現在において、改めて腫瘍内科学の意義を考察することは日本における腫瘍学の発展にとって重要と考える。

日本医学の歴史と腫瘍学の位置づけ

江戸幕府の鎖国政策の例外適用として19世紀半ばまで日本はもっぱらオランダ医学を導入し、その後は主にドイツ医学を導入しながらも日本独自の発展を遂げてきた[2,3]。その結果、日本の臨床医学は臓器別の発展をしつつ大きな成果を上げてきた。臨床腫瘍学も例外ではなく、各臓器の腫瘍はそれぞれの臓器を専門とする診療科が担当することが主流であった。主要な内科学教科書での扱いも同様であり、日本では例えば肺がんや胸膜中皮腫は呼吸器疾患のチャプターで扱われて

いる。一方、米国のHarrisonでは「Disorders of the Respiratory System」のチャプターには肺がんや胸膜中皮腫は鑑別疾患として触れられるに過ぎず、「Hematology and Oncology」のチャプターにおいて、他の臓器腫瘍と並列で扱われている。なお後述する日本臨床腫瘍学会(JSMO)の前身である日本臨床腫瘍研究会編集による臓器横断的医科向け教科書「臨床腫瘍学」が初めて刊行されたのは1996年である(第3版まで発行)が、目的をがん薬物療法専門医育成と明確化した「新臨床腫瘍学」(JSMO編)に引き継がれ(2006年初版)、現在は改訂第7版(2024年)が最新である。学生用には同学会編集により「入門臨床腫瘍学」が2009年に発刊され、現在は改訂第3版(2020年)が最新である。

日本臨床腫瘍学会の設立と専門医制度

米国でAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) が設立されたのが1964年であり、medical oncologyの専門医制度が開始されたのが1973年である。この動向はやがて欧州や韓国などに及んだ。日本では1993年設立の日本臨床腫瘍研究会を母体として、専門医養成と認定を基本方針の大きな柱のひとつとしたJSMOが2002年に設立され、2006年から専門医制度(がん薬物療法専門医)が開始された。米国に比べて約30年遅れて日

千葉大学名誉教授, 千葉大学医学部附属病院腫瘍内科・臨床腫瘍部
千葉大学大学院医学研究院臨床腫瘍学

Yuichi Takiguchi, The prospect of Medical Oncology – from its dawn to development – .
Professor Emeritus, Department of Medical Oncology, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.
Department of Medical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.
Phone: 043-226-2806. Fax: 043-226-2815. E-mail: takiguchi@faculty.chiba-u.jp
Received March 19, 2024, Published June 10, 2024.

本においても腫瘍内科専門医制度が整備されるに至った。ASCOとEuropean Society for Medical Oncology (ESMO)は合同で専門医養成のためのグローバルカリキュラムを策定し必要に応じて改訂している[4]が、JSMOもこれに準拠したカリキュラムを提唱し、各施設の状況に合わせて専門医育成を行うこととなっている。図1はJSMOの会員数の推移を示す。2013年頃から会員数はプラトーとなり、すなわち若手の新規入会者と引退などで退会するものがほぼ拮抗した成熟した学会として確立されたことが見て取れる。一方、図2に示すがん薬物療法専門医認定数は2006年の47名の初回認定以来、認定条件の変更に伴う若干のペースダウンを除けば一貫して増加しつつあり、

発展途上の真っ最中であることが示されている。この数字とペースが日本の医療環境に照らして適切であるかどうかは後に考察するが、今後のますますの充実が期待できる。

がん診療連携拠点病院における 腫瘍内科の現状と推移

2013年と2020年の2回にわたってがん診療連携拠点病院を対象とした「腫瘍内科」の実態調査を行った[5,6]。2013年には当時のがん診療連携拠点病院（都道府県と地域を含める）397施設中270施設が、2020年には同393施設中270施設が詳細なアンケート調査に協力した。腫瘍内科は「腫

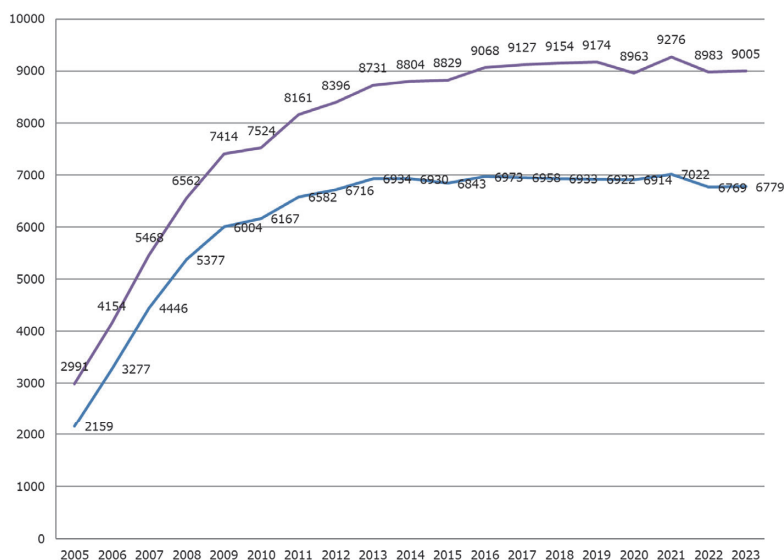


図1 日本臨床腫瘍学会会員数の年次推移。2013年頃からプラトーに達し、成熟した学会へと成長したことが伺える。

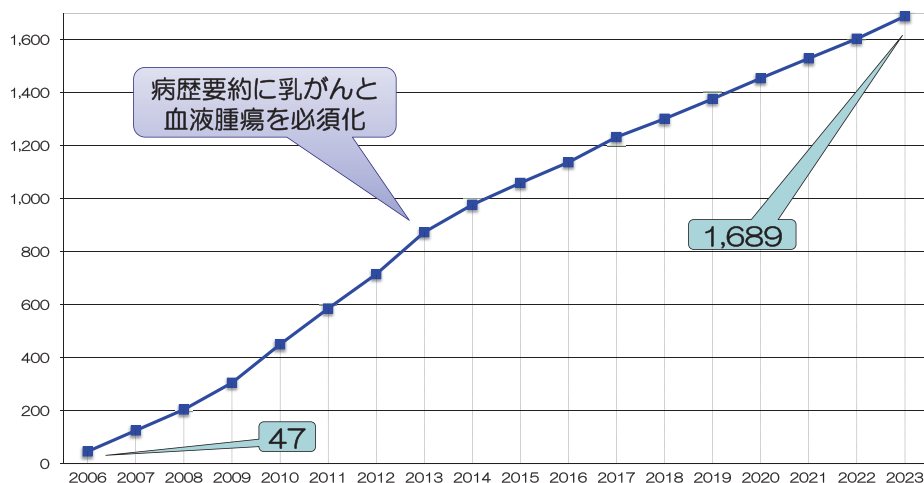


図2 がん薬物療法専門医（日本臨床腫瘍学会認定）数の推移。資格更新しなかった専門医を差し引いた実数を示す。2006年に第1回認定（47名）がされ、2023年現在1,689名が認定されている。

瘍に特化した臓器横断的内科系診療科」と定義したところ、2013年には39.4% (107/270) に腫瘍内科が存在したが、2020年には53.7% (145/270) に増加していた。一方、腫瘍内科のスタッフ数の中央値はいずれも3と変化を認めなかった。同時期にがん薬物療法専門医は874人から1,455人に増えているが、全国の診療科数も増えているため診療科あたりのスタッフ数は増加していないと考えられる。ただし、スタッフは全員専門医である必要はなく、また腫瘍内科医以外の医師が専門医を取得している例も少なくないため解釈には注意が必要である。腫瘍内科が存在する施設に絞って、がん腫毎の薬物療法における最も主要な担当診療科、さらには各がん腫毎の細胞傷害薬、分子標的治療薬、内分泌療法薬、サイトカイン薬、2020年の調査時にはこれに加えて免疫チェックポイント阻害薬における最も主要な担当診療科も調査した。2回の調査で共通した所見として、成人軟部肉腫、原発不明がん、性腺外胚細胞腫瘍の薬物療法の大半を腫瘍内科が担当していた。さらに2013年の特徴として、腫瘍内科は、頭頸部がんと腎細胞がんにおいては細胞傷害薬よりも分子標的薬を用いた治療、乳がんと前立腺がんでは内分泌薬より細胞傷害薬を用いた治療、メラノーマではサイトカイン薬よりも細胞傷害薬を、他科に比べてより優先的に担当していることが分かった。2020年の特徴として、腫瘍内科はmicrosatellite instability high (MSI-high) 腫瘍を治療する主要な診療科であり、さらに頭頸部がん、食道がん、乳がん、尿路上皮がん、メラノーマにおいて細胞傷害薬よりも免疫チェックポイント阻害薬による治療を他科に比べてより優先的に担当していることが示された。2013年は分子標的治療薬が、2020年は免疫チェックポイント阻害薬が様々な疾患に適応拡大されつつあった時代であることを考えると、腫瘍内科は各施設において新しい治療モダリティを率先して担当したことが伺える。切除不能進行・再発甲状腺がんに2014年ソラフェニブが適応拡大された。頭頸部領域における初めての分子標的治療薬の導入であり、当時の頭頸部領域臓器専門家は分子標的治療薬の特異な副作用管理経験が少なかった状況をサポートするために、日本頭頸部外科学科、日本口腔外科学会、JSMOの

3学会が合同で「頭頸部がん診療連携プログラム」(日本臨床腫瘍学会、2017 [cited 13th Mar. 2024]. Available from: <https://www.jsmo.or.jp/headandneck-chemo/>)を開始した。その後、甲状腺がんにはレンバチニブなどが、さらに頭頸部がんに免疫チェックポイント阻害薬が適応拡大したため、今日までこのプログラムは存続している。新たな治療モダリティに際しては、頭頸部外科・口腔外科の専門家がこれら治療に習熟するまでの期間、薬物療法および治験・臨床試験による新規薬物療法の経験が豊富な腫瘍内科がサポートするアイデアであるが、上記2回にわたる腫瘍内科の実態調査結果を反映した実例とも言える。

日本の腫瘍内科医が主導した 原発不明がん臨床開発

原発不明がんとは、臨床的に注意深い全身検索や経過観察を行っても原発巣が同定できない転移性の腫瘍を示し、様々な腫瘍が混在した不均一な疾患グループと定義され、予後良好群 (favorable subgroup) と予後不良群 (unfavorable subgroup) に分類される[7]。予後良好群は特定の治療をすることにより治癒を含めた良好な予後を期待できる。一方、予後不良群に対してはプラチナ薬を含む薬物療法を行うことが内外のコンセンサスとなっているが、生存期間の延長効果などにエビデンスは存在しない。原発臓器が不明なため、臓器横断的な診療を行う腫瘍内科診療領域の代表的疾患とも言える。

各臓器の腫瘍にはそれぞれに特徴的な遺伝子発現パターンがありデータベース化されている。従って原発不明がんの個々の患者から採取した腫瘍検体の遺伝子発現パターンを調べてこのデータベースと照合すれば、その原発不明がんがどの臓器の腫瘍に似ているか判断することが可能だという仮説が立てられる。これにより原発不明がんの原発巣診断を行う妥当性は検証されていないが、少なくとも原発巣の推定、あるいは生物学的特徴の類似性を推認することは可能との仮説は理に適っている。この仮説を確かめるため、予後良好群を除外した原発不明がんの腫瘍組織をcDNA microarrayで遺伝子発現解析し、原発巣を推定

し、推定された原発巣に対する標準治療を行う群 (site specific 群) とこれまでのコンセンサスに基づき一律にカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法を行う群 (empiric 群) にランダム割付し、1年生存率を主要評価項目とする比較第II相試験が行われた。当時は無謀とも考えられたランダム化比較試験であったが、近畿大学腫瘍内科に研究責任を置いて2008年に開始し、2019年に漸く論文としてその真価を世に問うことができた[8]。1年生存率に差を認めないという結果であったが、原発不明がんという捉えどころのない疾患に対し、遺伝子発現パターンによる治療法選択の可能性にアプローチした本研究は高く評価された。予後に差がでなかった理由としては、たとえ site specific 群で治療されても当時の薬物療法の水準では十分な効果が期待できない疾患も多かったこと、当時の非小細胞肺癌や卵巣がんの標準治療はカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法であり、site specific 群でも empiric 群でも結局同じ治療が行われたことなどが考えられる。

また cDNA microarray による遺伝子発現検索には高品質な RNA が必要なため凍結包埋検体を得ることが必要なこと、遺伝子変異の検索ができないなどの欠点があったため、次は予後良好群を除外した原発不明がんを NGS 解析し、推定された原発巣の標準治療を行い1年生存率を評価する単群第II相試験を行った[9]。さらに原発不明がんでは腫瘍の PD-L1 発現が高いこと、CD8 陽性リンパ球、NK 細胞、樹状細胞の signature が豊

富であることなどが示された[10]ことより、原発不明がんには免疫チェックポイント阻害薬の有効性が高いかも知れないという仮説のもと、予後良好群を除外した原発不明がんに対するニボルマブの有効性 (主要評価項目: 奏効率) と安全性を問う医師主導治験が行われ、2018~2020年に56例が登録された。その結果、2次治療で行われた症例の奏効率は22.2% (10/45)、1次治療での奏効率は18.2% (2/11)、全体奏効率21.4% (12/56)、全体の無増悪生存期間4.0か月、全生存期間15.9か月と良好な結果が得られた[11]。さらに2021年から医師主導拡大治験が行われ、これらの結果より2021年12月24日に原発不明がんに対してニボルマブが世界に先駆けて保険承認されるに至った。近畿大学腫瘍内科をPIとする全国の腫瘍内科が集めた以上4つの臨床試験の成功はゲノム情報に基づく臓器横断的治療開発の将来にとって大きな展望を与えたと同時に、一連の試験開始前には腫瘍内科医以外にはあまり浸透していなかった原発不明がんの疾患概念を広く普及することにも貢献したものと評価したい。

腫瘍内科の診療範囲、および施設から求められる院内管理業務

前述の ESMO/ASCO グローバルカリキュラムおよびこれに準拠した JSMO のカリキュラムでも求められているように、腫瘍内科の診療範囲には、各臓器特異的腫瘍の治療 (特に集学的治療、

表1 腫瘍内科の診療範囲と施設から求められる院内管理業務

腫瘍内科学の守備範囲	施設から求められる管理業務
各臓器の腫瘍	院内がん診療の統括
	安全管理
臓器縦割り診療の狭間	レジメン審査・登録
原発不明がん	がん関連マニュアル作成・管理
性腺外胚細胞腫瘍	院内ルールの順守管理
重複がん	院内教育セミナー
	外来薬物療法ユニットの運営
臓器共通の問題	
希少がん	腫瘍ボードの開催
成人軟部肉腫	
支持療法・緩和医療	がん診療連携拠点病院の諸管理
がんゲノム医療	
バイオマーカー	がんプロ事業の推進 (大学病院)
予防・検診	

薬物療法)に加え、臓器縦割り診療の狭間となる原発不明がん、性腺外胚細胞腫瘍、重複がん、さらに臓器共通の問題として希少がん、成人軟部肉腫、薬物療法の支持療法・緩和医療、がんゲノム医療、バイオマーカー、予防・がん検診などが挙げられる(表1)。一方、必ずしも腫瘍内科に限定されるものではないが、多くの施設で求められる院内管理業務として、表1にあるような項目が挙げられる。

千葉大学医学部附属病院における 外来がん薬物療法

病院から腫瘍内科に求められる主な管理業務のうち、外来がん薬物療法ユニットの運営がある。千葉大学医学部附属病院では「通院治療室」と呼称されているが、この動向について考察する。図3に通院治療室の利用数(述べ)の年次推移を示す。統計のある2007年から2018年までは増加の一途であったがその後はプラトーになっている。新型コロナウイルス感染症の影響があるとしたら2020年からなるはずである。また感染蔓延期においても千葉大学医学部附属病院を含め日本における多くの医療機関では少なくとも進行期悪性腫瘍の治療に関する限りは優先的に扱われた[12]ため、新型コロナウイルス感染症とは関係のない変化である可能性が高い。通院治療室の病床数やスタッフを増やさない限り定常状態に入ったものと思われる。同じく図3には同院における院内がん登録数を示す。本統計は初回診断時に1回のみカ

ウントされるため、上記の通院治療室述べ利用件数との単純な比較はできない。院内がん登録数が2009年から2021年までに1.5倍(3,548/2,320)に増加しているのに対し、通院治療室の述べ利用件数は約3.4倍(21,615/6,400)になっていることを考えると、一人の患者に対する外来がん薬物療法の実施割合が増えていることが示される。入院治療から外来治療への移行以外にも、薬物療法の進歩による治療の多レジメン化、周術期治療の進歩・普及などの影響と考えられる。

通院治療室は様々な疾患を対象に多くの診療科が利用し、医師、薬剤師、看護師、管理栄養士など多職種によって運営される。臓器横断的かつ職種横断的課題を解決しつつ発展させることが重要であり、従って臨床研究テーマの宝庫とも言える。これまで血管外漏出[13]やシスプラチン投与におけるshort hydration法[14]についての臨床研究を行ってきたが、さらに多くの診療科、職種が臨床研究実施に利用することを期待する。

日本における腫瘍内科学の展望

世界各国の腫瘍内科学の受容についてはESMO/ASCOなどの調査[15]があるが、前述のグローバルカリキュラムの受容指標に基づくものである。同じ国であっても医療施設の規模によっても体制は異なるため、こうした調査のみでは各国における腫瘍内科学の位置づけをつまびらかに理解することは容易ではない。腫瘍学に関連する米国の専門医数を民間データベース(Definitive Healthcare. How

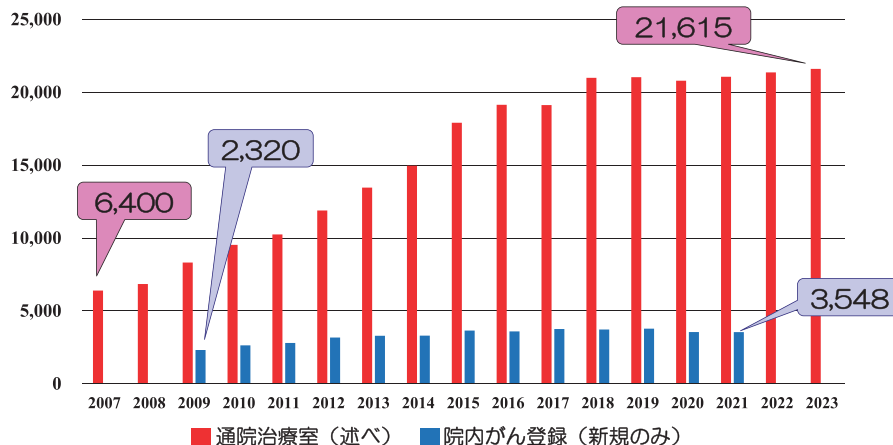


図3 千葉大学医学部附属病院の通院治療室利用数(述べ)と院内がん登録数(新規のみカウント)の推移。後者に比べ前者の伸び率が大きく上回っており、がん薬物療法の飛躍的發展を反映したものと考えられる。

表2 米国のがん関連専門医数*

スペシャルティ	サブスペシャルティ	人数
Oncology		19,017
	Hematology/Oncology	10,876
	Medical Oncology	4,706
	Pediatric H/O**	2,137
	Gynecological Oncology	1,298
Radiation Oncology		5,826
Surgical Oncology		1,398

* Definitive Healthcare 提供 Physician View: 2023. 08より

** Hematology/Oncology

表3 腫瘍内科専門医—日米比較

	日本		米国	
	実数	人口10万対	実数	人口10万対
Medical Oncology	1,689	1.37	4,706	1.38
MO* + H/O**	(1,689)	(1.37)	15,582	5.58

* Medico oncology

** Hematology/Oncology

many oncologists are in the U.S.? 2023 [updated 5th, Sep. 2023. Available from: <https://www.definitivehc.com/resources/healthcare-insights/how-many-oncologists-in-us>) に基づき表2に示す。これによるとOncologyはHematology/Oncology, Medical Oncology, Pediatric Hematology/Oncology, Gynecological Oncologyに分類される。このうち、日本における腫瘍内科専門医に該当するのはMedical OncologyとHematology/Oncologyの専門家の一部であると考えられる。Hematology/Oncologyの専門家には血液学・血液腫瘍しか診療しない医師も含まれているため単純な比較はできないが、いずれにせよ固形腫瘍のトレーニングは受けている専門医である。一方日本の血液内科専門医が固形腫瘍の診療をすることはまれである。この状況を日本のがん薬物療法専門医数と対比させてみると、medical oncologistsのみで比較する限りでは対人口専門医数は日米間で差がないが、米国のHematology/Oncology専門医を含めて比較すると、日本の対人口専門医数は米国の1/4倍程度となる(表3)。

専門医数が少ない日本で腫瘍内科をどのように位置づけていくかが重要である。腫瘍内科医が少ない一方で、臓器別専門医の多くが悪性腫瘍の診療・研究に携わっており、他科・他領域との連携

の重要性が浮かび上がる。例えば間質性肺炎を合併した肺がん治療や肝硬変を合併した肝臓がんの診療など、臓器別腫瘍学ならではのメリットも大きい。臓器横断的腫瘍診療を行う腫瘍内科のメリットと相補的に連携することは各施設内では既に広く行われていることであり、特に近年では関連学会でも学会間合同シンポジウムを企画するなどの交流も活発化している。アカデミアやがん専門施設と地域施設の特徴を踏まえた役割の使い分けも重要となろう。アカデミアやがん専門施設では内科系、外科系とも各臓器専門家が一通り充実しているため、腫瘍内科の役割は表1に示した臓器横断的あるいは臓器別診療の狭間となる疾患などを中心と考えれば良いかも知れない。一方、地域施設では全ての臓器腫瘍に対応する薬物療法の専門医が揃っているとは限らない。こうした施設では腫瘍内科の存在意義は大きいはずである。このような現場で力を発揮するためには、アカデミアやがん専門施設において全ての臓器腫瘍に対応できる腫瘍内科医の高度な研修システムが求められる。また腫瘍内科はgeneralistとしての役割も持つが、全国的・国際的研究開発における指導的役割を担うためには腫瘍内科のサブスペシャルティでの実績・業績が重要となることは論を待たない。腫瘍内科医の絶対数を増やす努力と併行

し、腫瘍内科を中心に多くの異なる領域の専門家が連携するより充実したがん診療・研究体制を構築することが求められている。

謝 辞

これまで私の診療・研究・教育活動にご指導いただき暖かく支えて下さった千葉大学医学部附属病院、医学研究院の多くの皆様、臨床研究グループの共同研究者・組織オーガナイザーの皆様、多くの学会関係者の皆様に深謝致します。私の仕事へのモチベーションや情熱を高めてくださり、また時に臨床研究にご協力いただいた多くの患者やその家族の皆様に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Numico G, Fasola G. (2014) Medical oncology: in search of a definition. *Ann Oncol* 25, 1075-6.
- 2) Izumi Y, Isozumi K. (2001) Modern Japanese medical history and the European influence. *Keio J Med* 50, 91-9.
- 3) OckJoo K, Miyagawa T. (2011) [Development of modern medical doctors in Japan from late Edo to early Meiji]. *Uisihak* 20, 493-554.
- 4) Cufer T, Kosty MP. (2023) ESMO/ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2023. *ESMO Open*. 8.
- 5) Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Sakaida E, Tamura K. (2014) Current status of medical oncology in Japan-reality gleaned from a Questionnaire Sent to Designated Cancer Care Hospitals. *Jpn J Clin Oncol* 44, 632-40.
- 6) Arai M, Ohno I, Takahashi K, Fan MM, Tawada A, Ishioka C, Takiguchi Y. (2021) Current status of medical oncology in Japan and changes over the most recent 7-year period: results of a questionnaire sent to designated cancer care hospitals. *Jpn J Clin Oncol* 51, 1622-7.
- 7) Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. (2003) Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 39, 1990-2005.
- 8) Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, Arai M, Takeda K, Akiyoshi K, Matsumoto K, Onoe T, Mukai H, Matsubara N, Minami H, Toyoda M, Onozawa Y, Ono A, Fujita Y, Sakai K, Koh Y, Takeuchi A, Ohashi Y, Nishio K, Nakagawa K. (2019) Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol* 37, 570-9.
- 9) Hayashi H, Takiguchi Y, Minami H, Akiyoshi K, Segawa Y, Ueda H, Iwamoto Y, Kondoh C, Matsumoto K, Takahashi S, Yasui H, Sawa T, Onozawa Y, Chiba Y, Togashi Y, Fujita Y, Sakai K, Tomida S, Nishio K, Nakagawa K. (2020) Site-specific and targeted therapy based on molecular profiling by next-generation sequencing for cancer of unknown primary site: a nonrandomized phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 6, 1931-8.
- 10) Haratani K, Hayashi H, Takahama T, Nakamura Y, Tomida S, Yoshida T, Chiba Y, Sawada T, Sakai K, Fujita Y, Togashi Y, Tanizaki J, Kawakami H, Ito A, Nishio K, Nakagawa K. (2019) Clinical and immune profiling for cancer of unknown primary site. *J for Immunother Cancer* 7, 251.
- 11) Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y, Miura Y, Segawa Y, Takahashi S, Iwamoto Y, Kidera Y, Fukuoka K, Ito A, Chiba Y, Sakai K, Nishio K, Nakagawa K, Hayashi H. (2022) Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol* 33, 216-26.
- 12) 滝口裕一. (2023) COVID-19蔓延期における肺癌診療. *日内会誌* 112, 955-60.
- 13) Sakaida E, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Uehara T, Ooka Y, Akanuma N, Tada Y, Imai C, Oku T, Takiguchi Y. (2014) Incidence, risk factors and treatment outcomes of extravasation of cytotoxic agents in an outpatient chemotherapy clinic. *Jpn J Clin Oncol* 44, 168-71.
- 14) Sakaida E, Iwasawa S, Kurimoto R, Ebata T, Imai C, Oku T, Sekine I, Tada Y, Tatsumi K, Takiguchi Y. (2016) Safety of a short hydration method for cisplatin administration in comparison with a conventional method-a retrospective study. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 46, 370-7.
- 15) Cufer T, Kosty M, Osterlund P, Jezdic S, Pyle D, Awada A, Close J, El-Saghir N, Lordick F, Rutkowski P, Tfayli A, Wildiers H. (2021) Current landscape of ESMO/ASCO Global Curriculum adoption and medical oncology recognition: a global survey. *ESMO Open* 6, 100219.