

原

著

胆嚢癌に合併した胆嚢結石の検討

新潟大学第一外科

中平 啓子・塚田 一博・白井 良夫・内田 克之
黒崎 功・吉田 奎介・武藤 輝一

南部郷総合病院外科

篠 川 主

国民健康保険巻病院外科

福 田 喜 一

Relationship Between Stone and Carcinoma of the Gallbladder

Keiko NAKADAIRA, Kazuhiro TSUKADA, Yoshio SHIRAI,
Katsuyuki UCHIDA, Isao KUROSAKI,
Keisuke YOSHIDA and Terukazu MUTO*The first Department of Surgery, Niigata University School of Medicine*

Mamoru SASAGAWA

Department of Surgery, Nanbugo Hospital

Yoshikazu FUKUDA

Department of Surgery, Maki Town Hospital

The relationship between gallbladder stones (GBSs) and gallbladder carcinomas (GBCs) was studied in 991 patients with GBSs and 66 patients with GBCs who were operated upon in the Niigata University Hospital during a 20 years' period between 1969 and 1988.

The frequency of GBCs in patients with GBSs was 3.4% in average, and become higher in accordance with patients' age. On the other hand, the incidence of GBSs in the entire GBC series was 53.0%. A higher incidence of GBCs associated with GBSs was found in patients with age over 70 than in the younger groups. Cholesterol stones

Reprint request to: Keiko NAKADAIRA,
The First Department of Surgery,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町1番町
新潟大学医学部第一外科

中平 啓子

were most frequent (71.1%) of all three types (bilirubinate: 18.4%, black stones: 10.5%) in the entire GBC series. A lower proportion of cholesterol stones was, however, demonstrated in patients older than 70, especially in the female.

Regardless of types, GBSs themselves might play an important role in development of GBCs in the older patients. In contrast, cholesterol stones in particular might participate in the occurrence of GBCs in the younger patients.

Key word: gallbladder carcinoma, gallbladder stone, cholesterol stone

胆嚢癌, 胆嚢結石, コレステロール系石

はじめに

現在悪性新生物がわが国の死亡原因の第一位を占めている。胃癌・子宮癌などによる死亡率が低下している一方で、大腸、肺、肝胆道系の悪性腫瘍による死亡率は年々上昇しており、特に胆道系悪性新生物は1958年に比較して1985年には男性4.0倍、女性4.2倍となっている¹⁾。日本は南米チリやボリビア、アメリカインディアンなどとともに胆嚢癌による死亡率が世界的に高い地域であるが²⁾³⁾⁴⁾、特に新潟県は男女とも日本国内で標準化死亡比(SMR)が最も高い県となっている⁴⁾⁵⁾。

また、胆嚢癌と胆嚢結石は古くから関連が深いとされ、胆嚢癌の発癌因子の重要なものとして現在も各方面からの検索が進められている。

そこで今回われわれは、新潟県での両者の関連について、特に結石の有無及び結石の種類に注目して検討を加えたので、若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

1969年から1988年に新潟大学第1外科で施行された胆嚢癌切除例66例(うち35例に胆嚢結石を合併)と、同

時期に施行された胆嚢結石症手術例993例を対象とし、胆嚢結石症における胆嚢癌の合併率、胆嚢癌症例における胆嚢結石の合併率(有石率)および合併した結石の特徴、結石の有無・種類による胆嚢癌の臨床像の相違について検討した。

胆嚢結石は全例改めて断面の肉眼分析を行い、更に赤外線による定性分析および定量分析を加え、これらの結果を総合して日本消化器病学会胆石症委員会の規約に準じて再分類した。

統計学的分析には χ^2 検定を用いて有意差の有無を検討した。

結 果

(1) 胆嚢結石症例の胆嚢癌合併率

1969年から1988年までに新潟大学第1外科で施行された胆嚢結石症症例は993例(胆嚢結石+総胆管結石症例169例も含む;男性430例、女性563例 男女比1:1.3)、一方胆嚢結石を合併していた胆嚢癌症例は35例(男性11例、女性24例 男女比1:2.2)あり、胆嚢結石を有していた全1028症例中の癌合併率は3.4%であった(Table. 1)。男性では441例中11例で癌合併率2.5

Table 1 Frequency of Gallbladder Carcinoma (GBC) in Patients with Gallbladder Stone (GBS) (K. Nakadaira)

1969-1988 Niigata Univ.

Age Group (yr)	Male		Female		Total	
	No. of Cases	with GBC (%)	No. of Cases	with GBC (%)	No. of Cases	with GBC (%)
-39	47	0 (0)	93	0 (0)	140	0 (0)
40-49	90	0 (0)	99	2 (2.0)	189	2 (1.1)
50-59	118	4 (3.4)	178	2 (1.1)	296	6 (2.0)
60-69	107	3 (2.8)	153	8 (5.2)	260	11 (4.2)
70-	79	4 (5.1)	64	12 (18.6)	143	16 (11.2)
Total	441	11 (2.5)	587	24 (4.1)	1028	35 (3.4)

%, 女性では587例中24例で4.3%と女性例においてやや高率であった。また, 70歳以上においては11.2%と合わせて高率であり, 年齢層が上がるにつれて合併率が高くなる傾向性が認められた ($p<0.01$)。

(2) 胆嚢癌における胆嚢結石合併率 (有石率)

一方, 胆嚢癌における胆嚢結石の合併率を知るため, 前項と同時期における当科での胆嚢癌切除例を検討した。切除例は66例 (男性26例, 女性40例, 男女比 1:1.54, 平均年齢 64.2 歳) で切除胆嚢癌における有石率は 53.0 %であった (Table. 2)。男性では26例中11例で有石率 42.3 %, 女性では40例中24例 60.0 %と女性例においてやや高率であった。年齢層別にみると60歳台までは40-50%であるが, 70歳台以上で有石率は 80.0 % (男性 57.1 %, 女性 92.3 %) と有意に高くなり ($p<0.01$), 特に女性例において顕著であった。また, 有石例34例の平均年齢

が 66.1 歳 (男性 64.5 歳, 女性 66.9 歳) であるのに対し, 無石例31例では 61.9 歳 (各 61.5 歳, 62.3 歳) と有石例が高齢であった。

なお対象期間を 1969 年から 78 年 ($n=15$), および 78 年 ($n=51$) 以降の 2 期に分けてそれぞれ有石率を求めると 53.3 %, 52.9 %で, 対象期間中の有石率に変化はないと思われた。

(3) 胆嚢癌に合併した胆嚢結石の特徴

胆嚢癌に合併する胆嚢結石のより正確な情報を得るために, 関連病院からの症例も加え (1980 年-1988 年の症例から) 合計76例 (男性18例, 女性58例) を検討対象とした。

① 結石の種類

76例の結石の内訳はコレステロール系石 (以下コ系石と略す) 54例; 71.1 % (男性11例; 61.1 %, 女性43例;

Table 2 Incidence of GBC in Patients with GBS (K. Nakadaira)

Age Group (yr)	Male		Female		Total	
	No. of Cases	with GBC (%)	No. of Cases	with stone (%)	No. of Cases	with stone (%)
-39	1	0	1	0	2	
40-49	1	0	3	2 (66.7)	4	2 (50.0)
50-59	9	4 (44.4)	5	2 (40.0)	14	6 (42.9)
60-69	8	3 (37.5)	18	8 (44.4)	26	11 (42.3)
70-	7	4 (57.1)	13	12 (92.3)	20	16 (80.0)
Total	26	11 (42.3)	40	24 (60.0)	66	35 (53.0)

Table 3 Classification of GBS with or without GBC (K. Nakadaira)

	Cholesterol No. (%)	Bilirubinate No. (%)	Black No. (%)	Others No. (%)	Total No.
with GBC	54 (71.1)	14 (18.4)	8 (10.5)	0 (0)	76
without GBC	217 (54.1)	68 (17.0)	111 (27.7)	5 (1.2)	401

Table 4 Distribution of Stone Types in Patients with GBC (K. Nakadaira)

Age Group (yr)	Cholesterol		Bilirubinate		Black		Total	
	Male No. (%)	Female No. (%)	Male No. (%)	Female No. (%)	Male No. (%)	Female No. (%)	Male No.	Female No.
-39	1 (100)	0	0	0	0	0	1	0
40-49	0	2 (100)	0	0	0	0	0	2
50-59	4 (100)	2 (66.7)	0	0	0	1 (33.7)	4	3
60-69	2 (50.0)	21 (95.5)	0	1 (4.5)	2 (50.0)	0	4	22
70-	4 (44.4)	18 (58.1)	4 (44.4)	9 (29.0)	1 (11.1)	4 (12.9)	9	31
Total	11 (61.1)	43 (74.1)	4 (22.2)	10 (17.2)	3 (16.7)	5 (8.6)	18	58

74.1%), ビリルビンカルシウム石 (以下ビ石と略す) 14例; 18.4%, 黒色石 8例; 10.5%であった (Table. 3, 4). 対照群とした1980年-1988年の当科胆嚢結石症症例401例 (男性171例, 女性230例) ではコ系石 217例; 54.1% (男性87例; 50.9%, 女性130例; 56.5%) ビ石68例; 17.0%, 黒色石111例; 27.7%, その他5例; 1.2%であり (Table. 5), 癌症例全体としてはコ系石が有意に多く ($p<0.01$), 黒色石は有意に低い割合であった ($p<0.01$).

年齢層別に結石の種類を検討すると癌症例では60歳台までの比較的若年層においては30・40代で100%, 50代85.7%, 60代88.0%とコ系石が大多数を占めていたが, 70歳以上の群においては男性44.4%, 女性58.1%, 全

%, 対照群では98例 (28.7%) であった.

(4) 胆嚢癌における有石例と無石例との症状の相違
前述の当科における胆嚢癌66例のうち症状の有無についての記載が明らかであった58例 (有石例31例, 無石例27例) について検討を加えた.

右季肋部痛, 上腹部痛, 急性胆嚢炎症状等の症状を認めたものは49例, 術前に症状が認められなかったものは9例であった (Table. 7). 有石例では有症状26例, 無症状5例, 無石例ではそれぞれ23例, 4例で結石の有無による差は認められなかった. うち急性胆嚢炎症状を呈したものは有石例7例, 無石例2例と有石例に多く認められた. 一方, 黄疸を呈した症例は有石例1例, 無石例5例と無石例に多く認められた. 無石例のうち3例は胆

Table 5 Distribution of Stone Types in Patients without GBC (K. Nakadaira)

Age Group (yr)	Cholesterol		Bilirubinate		Black		Others No. (%)	Total	
	Male No. (%)	Female No. (%)	Male No. (%)	Female No. (%)	Male No. (%)	Female No. (%)		Male No.	Female No.
-39	12 (66.7)	13 (52.0)	1 (5.6)	4 (16.0)	5 (27.8)	8 (32.0)	0	18	25
40-49	19 (67.9)	17 (53.1)	3 (10.7)	6 (18.8)	4 (14.3)	9 (28.1)	2 (3.3)	28	32
50-59	23 (47.9)	45 (56.3)	10 (20.8)	7 (8.8)	14 (29.2)	28 (35.0)	1 (0.8)	48	80
60-69	19 (46.3)	38 (55.0)	12 (29.3)	11 (15.9)	9 (22.0)	19 (27.5)	2 (1.8)	41	69
70-	14 (38.9)	17 (70.8)	9 (25.0)	5 (20.8)	13 (36.1)	2 (8.3)	0	36	24
Total	87 (50.9)	130 (56.5)	35 (20.5)	33 (14.3)	45 (26.3)	66 (28.7)	5 (1.2)	171	230

体55.0%と対照群 (男性38.9%, 女性70.8%, 全体51.7%) に比べ女性例ではむしろコ系石の割合が低くなっていた.

② 結石の個数

胆嚢結石の個数が明らかであった癌症例73例中, 単数例が18例 (24.7%), 複数例が55例 (75.3%), 対照群 (n=341) では単数例115例 (33.7%), 複数例226例 (66.3%) と有意差は認められなかった (Table. 6). 癌症例において10個以上の結石を有した症例は24例 (32.9

Table 6 Number of GBS with or without GBC (K. Nakadaira)

No. of stones	with GBC	without GBC
single	18	115
multiple		
2<<10	31	128
10≤	24	98
Total	73	341

Table 7 Initial Symptom/Signs in Patients with GBC (K. Nakadaira)

		GBC with GBS			GBC without GBS	Total
		Cholesterol	Bilirubinate	Black		
Symptomatic	Acute Cholecystitis	7	0	0	2	9
	Bile peritonitis	1	0	0	0	1
	Jaundice	1	0	0	5	6
	Abdominal pain	8	5	1	16	30(+3*)
Asymptomatic		5	0	0	4	9

*: Three cases are excluded because of their stone types unknown

嚢頸部原発の癌で、2例は総胆管に他病変を合併していた(胆管癌との重複癌が1例、総胆管結石症の合併が1例)。

有石例31例の結石の種類はコ系石22例、ピ石5例、黒色石1例(不明3例)であったが、結石の種類と症状を比較すると、無症状例は5例ともコ系石であったが、急性胆嚢炎や腹膜炎で発症した8例もまた、すべてコ系石であった。ピ石、黒色石例は全例症状を有したが、比較的軽度の腹痛のみであった。結石の個数では急性胆嚢炎を呈したものに10個以上のものが多く認められた。

pm までの早期癌は58例中12例(有石例6例、無石例6例)、ss 以上の進行癌は46例(各25例、21例)であったが、早期癌症例で症状を有したものは8例(各4例)、無症状4例(各2例)、進行癌症例ではそれぞれ41例(各22例、19例)、5例(各3例、2例)とやはり進行癌症例で有症状例が多かった。早期癌症例でかつ胆石を伴わなかった症例でも症状(腹痛)を有したものが4例あった。

考 案

胆石(症)は胆嚢癌発癌のメカニズムを解析するうえでの重要な因子の一つであり今日まで実験例、臨床例を通して様々な検討がなされてきた。しかし胆嚢癌に伴存した胆嚢結石についての正確な報告が少ないこと、また、新潟県は胆嚢癌多発地域であることを踏まえて今回自験例についての検討を試みた。

対象とした胆嚢結石症例中の胆嚢癌の合併率は全体で3.4%であったが、羽生ら⁶⁾2.3%、田代ら⁷⁾6.6%、寺田ら⁸⁾2.9%、Kimura ら⁹⁾6.0%、また剖検例から亀田ら¹⁰⁾6.3%、Torvik ら1.8-2.1%¹¹⁾と他の施設からもほぼ同様の報告がなされている。胆嚢内に結石を有さない群での胆嚢癌の発生率は亀田らによれば平均1.0%であり¹⁰⁾、富永によると胆嚢結石を有するものの胆嚢癌に対する相対危険度は男性9.91、女性9.34である¹²⁾。今回の対象症例では年齢層が上がるにつれて癌の合併率も高くなる傾向性が認められており、70歳以上の女性の胆嚢結石症例における癌の危険度はより高いであろうと思われる。

胆嚢癌症例での胆嚢結石の合併率(有石率)は本邦の他の報告では41-72.4%⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾であるが、欧米では60-87%¹¹⁾¹⁶⁾⁻²⁰⁾とやや高くなっている。自験例全体では53.0%であったが、70歳以上においては有意に有石率が高くなっており、胆嚢結石の存在は特に70歳以上の高齢者において重みを増していると考えられ

た。

胆嚢結石の種類は上述のとおり癌症例全体では有意にコ系石が多くなっていた。これは日本国内における亀田、楨らの報告⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾と同様の結果であり、ポリビアからはほぼ100%コ系石であったという報告²¹⁾も出されている。

これらの報告に関連してコ系石の胆嚢癌に対する関与については様々な意見が出されている。コ系石胆嚢結石症の胆嚢粘膜は他の種の結石症例に比べ炎症反応が強く認められ、粘膜化生の率も高いことから癌が発生しやすいという説¹³⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾は現在かなり有力視されている。臨床的に急性症状を呈したものにコ系石が多かったという結果もこの説を裏付けるものと言えるかも知れない。

一方胆嚢癌に合併した結石は3cm以上の大きなものが多く²⁶⁾、10個以上のものが多い¹⁰⁾という報告もある。大きいということはそれだけ長い間結石による刺激を受け続けていたと考えられる。個数については10個以上の結石の場合コ系石(混合石)が多いことを反映しているともいえる。しかし今回の検討症例では結石の数に有意差は認められず、また、3cm以上の結石例は1例も認められなかった。

また、結石と並んで胆汁酸の作用についても癌の環境因子として古くから論議されており、結石形成の要因としても重要である。篠川ら²⁷⁾の検討では、コ系石例と癌症例(有石例、無石例とも)では総胆管胆汁中では有意差はないが、胆嚢胆汁中の総胆汁酸の濃度が他の結石症例及び対照群に比して有意に低いことからこれらの症例では胆嚢の濃縮力が低下しているのではないかと推論している。同様の結果はやはり胆嚢癌の多発地域とされているポリビア²¹⁾からも出されている。これは癌や結石による二次的变化とも考えられるが、コ系石と癌との関連を解明する上で興味深いデータである。

しかしながら今回の対象症例で、70歳未満の群においてはコ系石の関与が大きいという説を支持する結果が得られたが、逆に70歳以上の女性においてはコ系石の占める割合は低く、コ系石の関与は否定的であった。有石率は若年層に比較して有意に高いことから、70歳以上(特に女性)においては結石の種類には関係なく、ただその存在が癌と関連を持っているのではないかと思われる。いずれにしても胆嚢癌全症例に共通する胆嚢結石の特徴を見いだすことはできなかった。

アメリカ PIMA インディアンでは胆嚢癌のみならず胆嚢結石症など他の胆嚢疾患も多く、両者の分布が一致

しており、胆嚢疾患に対する民族遺伝的な因子が深く関与していると考えられている²⁷⁾。しかしわが国における胆嚢癌死亡率の地理分布は、富永によると胆石の地理分布を反映したものではなく、胆石以外のなんらかの別の原因により生じたものと考えられている¹²⁾。この胆石以外の原因の解明がぜひとも必要であり、富永、加藤ら²⁹⁾はそのひとつとして特に食生活をあげているが、密接な関わりを示すものを指摘するには至っていない。

胆嚢結石と胆嚢癌との直接の関連性については現在までのところほとんど解明されておらず、今回の結石を中心とした検討においても結論を得ることはできなかった。今後、女性に多い、高齢、多発地域がある、食生活や職業の影響、民族による相違³⁰⁾といった疫学的な面、結石の存在や総胆汁酸濃度が低いといった癌の環境因子的な面を含めて臨床的、実験的に検討を進める必要があると思われる。

結 語

新潟県における胆嚢胆石と胆嚢癌の関連について検討し、以下の結果を得た。

(1) 胆嚢結石症手術例における胆嚢癌の合併率は全体で3.4%で年齢層が上がるにつれて高くなる傾向が認められた。

(2) 胆嚢癌における有石率は全体では53.0%であったが、70歳以上の群においては有意に有石率が高かった。

(3) 結石の種類では、癌症例全体では有意にコ系石が多く、黒色石が少なかったが、70歳以上の女性においてはコ系石の割合が対照群よりも低くなっていた。

(4) 結石の有無による症状の差は認められなかったが、急性症状を呈したものはコ系石例と無石例のみであった。

(5) 胆嚢結石と胆嚢癌の関連は認められたものの、両者の因果関係についてはさらに研究を重ねる必要があると思われる。

参 考 文 献

- 加藤育子, 富永祐民: 疫学からみた膵胆道癌の high risk state. 胆と膵, 8: 1479~1483, 1987.
- J. Waterhouse, C. Muir, K. Shanmugaratnam. et al.: Cancer Incidence in Five Continents Vol. IV.: IARC Scientific Publications No. 42, IARC, Lyon, 1982.
- 富永祐民: 胆嚢癌の疫学. 胆肝膵, 10: 515~525, 1985.
- 山本正治, 遠藤和男, 陳 偉師: 胆道癌死亡の地域集積性. 日本医事新報, No. 3356: 43~46, 1988.
- 遠藤和男, 山本正治: 日本人の胆石症・胆道癌の変遷. 総合臨床, 38: 2559~2565, 1989.
- 羽生富士夫, 吉川達也, 中村光司, 他: 治療の進歩 特殊病態と治療指針—胆石症合併病変— d) 胆石症と胆嚢癌. 肝胆膵, 7: 1059~1068, 1983.
- 田代征記, 上村邦紀, 金光敬一郎, 他: 高齢者における胆石症と胆嚢癌—胆嚢癌の発生に関して—. 老年消化器病, 1: 69~76, 1988.
- 寺田正純, 角田 司, 土屋涼一: 胆石症と胆嚢癌. 外科, 50: 239~243, 1988.
- W. Kimura, H. Shimada, A. Kuroda. et al.: Carcinoma of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Duct in Autopsy Cases of the Aged, with Special Reference to Its Relationship to Gallstones. Amer. J. Gastroent., 84: 386~390, 1989.
- 亀田治男, 石原扶美武, 柴田耕司, 他: 胆石症と胆嚢癌. 胆と膵, 2: 1621~1626, 1981.
- A. Torvik. and B. Hoivik: Gallstones in an autopsy series, incidence, complications and correlation with carcinoma of the gallbladder. Acta chir. scand., 120: 168~174, 1960.
- 富永祐民: 胆道癌の疫学的研究. 胆と膵, 1: 1611~1622, 1980.
- 横 哲夫, 須田雍夫: 胆嚢癌外科の現況. 日医会誌, 64: 801~808, 1972.
- 中山文夫, 古賀明俊, 西浦三郎, 他: 胆石症と胆嚢癌—胆嚢癌の発生と関連して—. 消外, 5: 159~163, 1982.
- 松崎靖司, 田中直見, 大菅俊明: 胆石症と胆嚢癌. 胆と膵, 8: 1525~1529, 1987.
- W.A. Robertson, B.B. Carlisle: Primary carcinoma of the gallbladder Review of fifty-two cases. Amer. J. Surg., 113: 738~742, 1967.
- G.O. Strauch: Primary carcinoma of the gall bladder. Surgery, 47: 368~383, 1960.
- H.F. Newman, J.D. Northup, M. Rosenblum. et al.: Complications of cholelithiasis. Amer. J. Gastroent., 13: 476~496, 1966.
- E. Tarpila, K. Borch, G. Liedberg: Gallbladder cancer; current status in clinical practice. Europ. J. Surg. Oncology, 14: 51~54, 1988.
- J. Hart, B. Modan: Cholelithiasis in the etiology

- of gallbladder neoplasms. *Lancet*, June: 1151~1153, 1971.
- 21) **J. Rios-Dalenz, A. Takabayasi, D. Henson. et al.**: Cancer of the Gallbladder in Bolivia: Suggestations Concerning Etiology. *Amer. J. Gastroent.*, **80**: 371~375, 1985.
- 22) 菊池彬夫：胆石症胆嚢の組織学的及び組織化学的研究—結石種類による胆嚢壁の変化を中心として—。日消誌, **169**: 617~627, 1970.
- 23) 松田一夫, 木谷栄一, 山村浩然, 他：当科における胆嚢癌の検討。第20回胆道疾患研究会プロシーディング
- 24) 上野桂一, 浅野栄一, 小林弘信, 他：胆石症は胆道癌の発生母地となりうるか？—胆嚢結石症および胆嚢癌症例における腸上皮化生の検討— 第20回胆道疾患研究会プロシーディング, 78~79.
- 25) **H. Yamagiwa, H. Tomiyama, H. Yoshimura**: Relationship between carcinoma and stone of the gallbladder. *Mie Med. J.*, **37**: 197~204, 1987.
- 26) **A.B. Lowenfels, A.M. Walker, G. Townsend. et al.**: Gallstone Growth, Size, and Risk of Gallbladder Cancer: An Interracial Study. *Int. J. Epid.*, **18**: 50~54, 1989.
- 27) 篠川 主, 白井良夫, 塚田一博, 他：胆嚢胆汁の胆汁酸分析を中心とした胆嚢癌症例の検討。投稿中
- 28) **R.E. Sampliner, P.H. Bennett, L.J. Comess. et al.**: Gallbladder Disease in Pime Indians. *N.E. J. Med.*, **283**: 1358~1364, 1976.
- 29) 加藤 清, 赤井貞彦：胆道癌危険因子。ガン新病誌, **25**: 80~85, 1986.
- 30) **A.B. Lowenfels, C.G. Lindstrom, M.J. Conway. et al.**: Gallstones and risk of gallbladder cancer. *JNCI.*, **75**: 77~80, 1985.

(平成3年1月10日受付)