日消外会誌　26（4）：992～998，1993年

漿膜下浸潤胆嚢癌の組織学的浸潤増殖様式と再発形式からみた治療法の選択

長崎大学医学部第2外科
佐々木　誠　　江藤　敏文　　冨岡　　勉
角田　　司　　兼松　隆之

ss胆嚢癌切除例は31例でssα，β 22例，ss-γ 9例，根治切除例はそれぞれ18例，6例であった．ssα，β 22例とssγ 9例の組織学的リンパ節転移，静脈浸潤，神経周囲浸潤の各頻度は前者32%，18%，23%で後者の78%，67%，67%に比較して有意に低率でおのおのの4年生存率68%，23%に有意差がみられた．ssα，β 根治切除例18例のうち再発死亡は局所再発が3例で，現在生存の11例には主としてS5，4下肝亜区域切除＋R2＋16番リンパ節郭清術（以下，拡大胆摘術）が施行され肝外胆管切除，膵頭十二指腸切除が併施された．一方，ssγ 6例にも同様の根治手術が行われたが全例再発死亡し5例が局所再発に加えて遠隔転移を伴っていた．したがってss癌と診断された症例には拡大胆摘術を行い，腫瘤の局在とリンパ節転移状況により肝外胆管切除，膵頭十二指腸切除を併施する．さらに術後ssγ と診断された症例には，免疫化学療法を主体とした補助療法を付加するのがよいと考える．

Key words: gallbladder carcinoma with subserosal invasion, mode of subserosal invasion, surgical treatment

はじめに

胆嚢癌では組織学的深達度と癌腫の進行度が相関していることが臨床的に経験される．すなわちm, pmにとどまる癌ではほぼ全例で単純胆嚢摘除術のみで治癒切除が可能であり予後も良好であるのに対して，se, siに至った癌では肝，胆管をはじめ周囲臓器への浸潤傾向が著しくかつリンパ節転移の頻度が高いため，切除不能あるいは拡大手術を行っても絶対的非治癒手術に終わる例も依然として多い[1)~3)]．一方，これらの中間に位置するss癌では治療の方法によっては治癒も期待できると考えられるが，ss癌の性格は臨床的にも病理組織学的にも幅広く，一括して論じることには不都合なことも多い．そこで組織学的浸潤増殖様式に着目してss癌をssα, ssβ, ssγに分類し術後成績を検討したところ，予後が比較的良好なssαおよびβと予後不良なssγの2群に分けられることが判明した．本研究では主としてこの両群の進展様式，根治切除術後の再発形式の分析から，ss癌に対する今後の治療法のあり方について考察した．

＜1992年11月11日受理＞別刷請求先：佐々木　誠
〒852　長崎市坂本町7－1　長崎大学医学部第2外科

対象と方法

1970年1月から1991年9月までに経験した胆嚢癌は132例で，男性44例，女性88例，平均年齢は63.3歳であった．切除例は75例（57%）で，男性26例，女性49例，平均年齢61.4歳，術後累積5年生存率（以下5生率）は34.6%であった．切除例のうち組織学的に絶対的非治癒切除を除いた相対的非治癒切除以上の根治切除例は49例（37%）であり，根治切除例の5生率は47.5%であった．ss癌は切除75例中31例（41%）を占めた．これらのss癌の周囲組織に対する癌浸潤増殖様式を胃癌取扱い規約[4)]のssにおけるINFの規定に準じてssα，β，γに細分類すると，ssα 9例，ssβ 13例，ssγ 9例であり，そのうち根治切除例は24例（49%）でssα 9例，ssβ 9例，ssγ 6例であった（**Table 1**）．今回は切除例を対象にss癌をssα，βとssγの2群に分け，深達度別の術後累積生存曲線について他の深達度群と比較検討した．次に胆嚢癌のStage決定因子であるリンパ節転移（n），肝内直接浸潤（hinf），胆管側浸潤（binf）に病理組織学的浸潤様式のリンパ管浸潤（ly），静脈浸潤（v），神経浸潤（pn）を加えた病理組織学的6因子について，陰性例と陽性例別に予後との関連を解析した後に深達度別の各因子陽性率を比較検討し

Table 1 Summary of the patients with gallbladder carcinoma according to resectability and the depth of invasion

	m, pm	ss	ss α	ss β	ss γ	se, si	Total	M[a], F M[b] Age	5-yr[c] S Rates
all cases	11[d]	31	9	13	9	90	132	44, 88 63.3	(19.6)
resection	11(100)	31(100)	9	13	9	33(37)	75(57)	26, 49 61.4	(34.6)
radical resection	11(100)	24(77)	9	9	6	14(16)	49(37)	14, 35 59.6	(47.5)

a : male, female b : mean age c : cumulative 5-year survival rates
d : numbers of patients parenthesis : expressed in %

た．またn因子については深達度別のリンパ節転移の群別陽性率を比較した．さらにss癌根治切除24例の再発形式についてリンパ節転移の有無別，術式別に分析した．用いた分類，略号はすべて胆道癌取扱い規約[5]によった．

統計学的解析

累積生存曲線は術死，他病死症例を含めてKaplan-Meier法にて作成し，有意差の有無はgeneralized Wilcoxon's testで検定した．累積生存率の有意差検定にはZ-testを用い，陽性率の比較はχ^2-testによった．いずれも危険率5％以下を有意差ありとした．

成　績

切除例75例の深達度別術後累積生存曲線ではm, pm癌とse, si癌，ss癌とse, si癌を比較しておのおの前者が有意（$p<0.001$）に良好な成績を示した．m, pm癌のうちm癌の1例が他病死し，pm癌の2期手術拒否例と胆嚢摘出6週後の2期手術例が再発死した．ss癌31例をssα，β22例とssγ 9例に分けて検討すると，ssα，βはssγに比べて良好な生存曲線を示し，ssα，βとssγのおのおのの術後累積4年生存率（以下4生率）68％と23％に有意差（$p<0.05$）を認めた（**Fig. 1**）．さらに根治切除例49例ではssα，β18例の4生率77％はssγ 6例の17％に比較して有意（$p<0.01$）に良好であった．ssγの累積生存率はse, si癌と同様に不良で5年生存した症例はなかった（**Fig. 2**）．

病理組織学的6因子ごとの累積生存曲線を検討するとn因子では，第1群リンパ節（12b1, 12c, 12b2）に転移がある症例（9例）はリンパ節転移のない症例（35例）と比較して長期予後の指標である4生率，5生率が有意（$p<0.05$）に低率であった．第2群以上のリンパ節転移陽性症例（31例）になるとリンパ節転移のない症例に比べ累積生存曲線は著しく悪化した（p<

Fig. 1 Cumulative survival after resectional surgery according to the depth and mode of invasion. There are significant differences between the curves of m, pm and se, si, ss and se, si ($p<0.001$). A significant difference in the 4-year survival rate is found between ssα, β and ssγ ($p<0.05$). A patient with m died of unrelated disease and two with pm died of recurrence

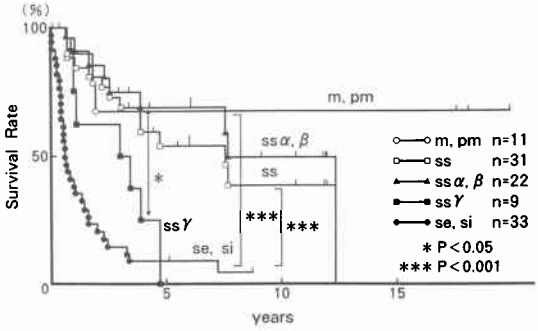


Fig. 2 Cumulative survival after radical surgery according to the depth and mode of invasion. There is a significant difference between the curves of m, pm and se, si ($p<0.05$). A significant difference in the 4-year survival rate is shown between ssα, β and ssγ ($p<0.01$)

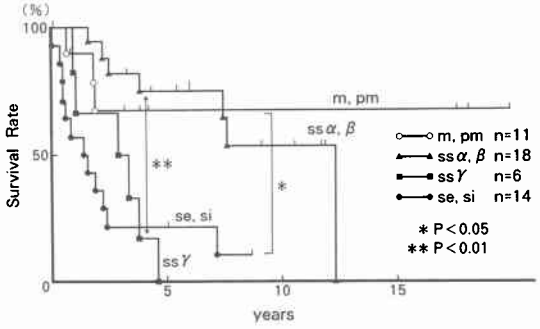


Fig. 3 Cumulative survival after resectional surgery according to n-factor. There is a significant difference between the curves of n (−) and n2−4 (+) (p<0.001). Significant differences in the 4-year and 5-year survival rate are observed between n (−) and n1 (+) (p<0.05)

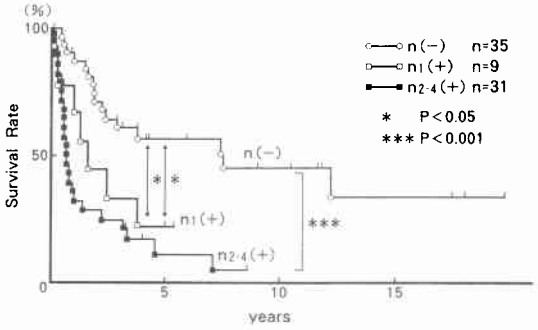
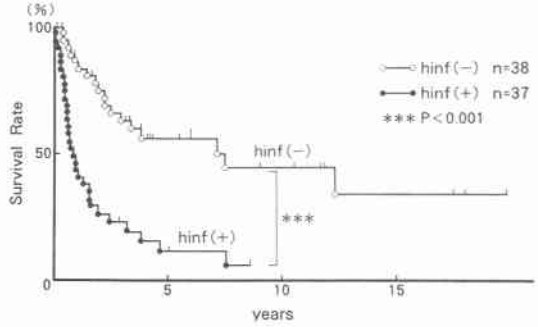


Fig. 4 Cumulative survival after resectional surgery according to hinf-factor. There is a significant difference between the curves of hinf (−) and hinf (+) (p<0.001)



0.001) (**Fig. 3**). hinf 因子でも hinf 陽性症例(37例)は hinf 陰性症例(38例)に比べ遠隔成績は不良であった(p<0.001) (**Fig. 4**). binf 因子では binf 陽性症例(20例)は binf 陰性症例(55例)に比べ累積生存曲線は有意(p<0.001)に不良で2年5か月が最長生存であった(**Fig. 5**). ly 因子でも ly 陽性症例(57例)は陰性症例(18例)より遠隔成績が不良であった(p<0.05) (**Fig. 6**). v 因子, pn 因子においてもおのおの陽性症例と陰性症例の累積生存曲線はいずれも前者の成績が有意(p<0.01)に不良であった(**Fig. 7, 8**).

これら病理組織学的6因子の深達度別陽性率をみると, m, pm 癌では ly, v 陽性例がわずかに1例ずつ見られたにすぎなかった. ssα, β と ssγ, se, si の3者間で各因子の陽性率を比較すると ssα, β と se, si で

Fig. 5 Cumulative survival after resectional surgery according to binf-factor. There is a significant difference between the curves of binf (−) and binf (+) (p<0.001)

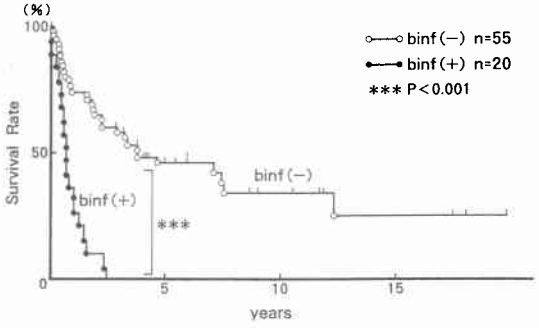


Fig. 6 Cumulative survival after resectional surgery according to ly-factor. There is a significant difference between the curves of ly (−) and ly (+) (p<0.05)

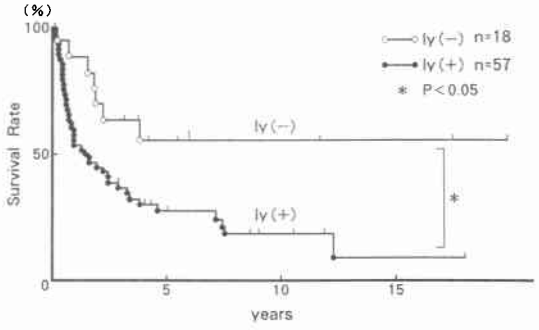
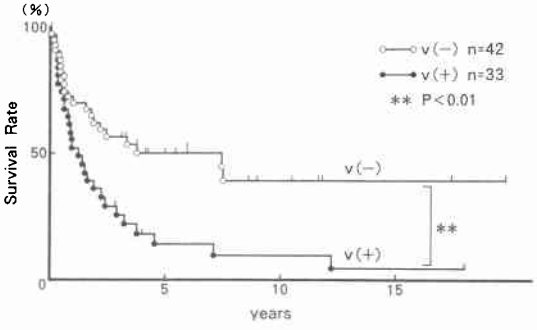
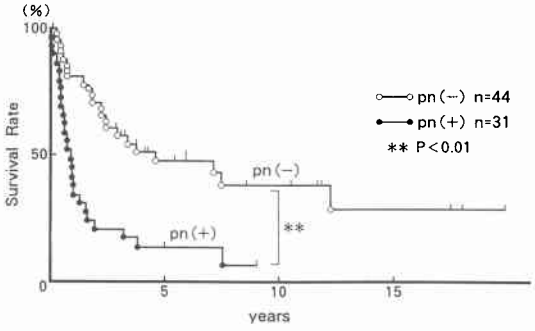


Fig. 7 Cumulative survival after resectional surgery according to v-factor. There is a significant difference between the curves of v (−) and v (+) (p<0.01)



は6因子すべてにおいて se, si での陽性率が有意(p<0.05〜0.01)に高率であった. 一方, ssγ と se, si の

Fig. 8 Cumulative survival after resectional surgery according to pn-factor. There is a significant difference between the curves of pn (−) and pn (+) (p<0.01)



意(p<0.05)に高率であった(**Table 2**). すなわちssγの6因子の陽性率はse, siに近い病態を示していた. n因子について1群から4群までの深達度別リンパ節転移陽性率をみるとm, pm癌では組織学的リンパ節転移は認められず, ss癌になると45%, se, si癌で78%の転移陽性率であった. ss癌のうちssαでは1群にのみ9例中2例の22%に転移がみられたが, ssβでは1群に13例中1例8%, 2群と3群にそれぞれ2例の15%に転移を生じ, ssγになるとさらに4群にも22%の転移が認められた. 結果的にssγでは2群以上のリンパ節転移は55%にみられ, se, siの64%と同程度の陽性率を示した(**Table 3**).

ssα, βとssγの病理組織学的背景因子の差が外科

Table 2 Positive rates of the histopathological factors in 75 cases with resectional surgery according to the depth and mode of invasion. There are significant differences between positive rates of all factors in ssα, β and those in se, si (p<0.05-0.01). Positive rates of 3 factors, n, ly and pn, in ssα, β are significantly lower than those in ssγ (p<0.05). While no significant difference is found between positive rates of all 6 factors in ssγ and those in se, si

	n	hinf	binf	ly	v	pn	Total
m, pm	0	0	0	9[a](1)	9(1)	0	100(11)
ss	45(14)	26(8)	13(4)	81(25)	32(10)	35(11)	100(31)
ssα, β	32(7)	14(3)	5(1)	73(16)	18(4)	23(5)	100(22)
ssγ	78(7)	56(5)	33(3)	100(9)	67(6)	67(6)	100(9)
se, si	79(26)	85(28)	49(16)	94(31)	67(22)	58(19)	100(33)
	* N.S. **	N.S. N.S. **	N.S. N.S. **	N.S. N.S. *	* N.S. **	* N.S. *	

a : expressed in % parenthesis : numbers of patients
* : p<0.05 ** : p<0.01 N.S. : not significant
statistical comparison of proportion was performed among ssα, β, ssγ and se, si.

Table 3 Positive rates of regional lymph node metastasis in 75 cases with resectional surgery according to the depth and mode of invasion

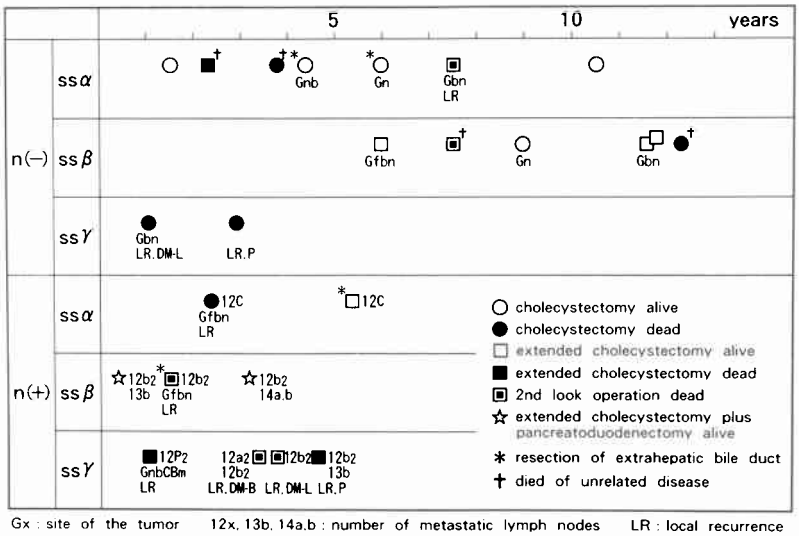
	n_0	n_1	n_2	n_3	n_4	Total
m, pm	100[b](11)	0	0	0	0	100(11)
ss	55(17)	16(5)	10(3)	13(4)	6(2)	100(31)
ssα	78(7)	22(2)	0	0	0	100(9)
ssβ	62(8)	8(1)	15(2)	15(2)	0	100(13)
ssα, β	68(15)	14(3)	9(2)	9(2)	0	100(22)
ssγ	22(2)	22(2)	11(1)	22(2)	22(2)	100(9)
se, si	21(7)	12(4)	24(8)	24(8)	18(6)	100(33)
Total	47(35)	12(9)	15(11)	16(12)	11(8)	100(75)

a : expressed in % parenthesis : numbers of patients

間には全く有意差が認められなかった. ssγとssα, βの比較ではssγのn, v, pn各因子の陽性率はおのおの78%, 67%, 67%でssα, βの32%, 18%, 23%より有

治療にどのように反映しているかを根治切除例の術後成績でみると, ss癌の根治切除症例24例のうちssα 9例では, リンパ節転移のない7例は他病死2例, 2期的な肝S5, S4下切除およびR2+16番リンパ節郭清術による局所再発死の1例以外は胆嚢摘出と肝外胆管切除術で生存した. 肝外胆管切除術は腫瘍の局在が胆嚢頸部(Gn), 胆嚢管(C)にかかる症例に適応された. ssβの9例のうちリンパ節転移がない6例でも他病死2例を除き肝S5, S4下切除およびR2+16番リンパ節郭清術(以下, 拡大胆摘術)で5年以上生存した. リンパ節転移のあった3例のうち2例では拡大胆摘術に膵頭十二指腸切除術を加えて現在のところ生存を得ている. 2例ともBinf因子は陰性であったがおのおの#$12b_2$, #13bと#$12b_2$, #14a, bに転移がみられた. 後者は3年生存している. 結局#$12b_2$に転移があった6例の内3例(50%)に3群のリンパ節転移が認められた.

Fig. 9 Relationship between survival-period and histological findings following curative resection



Gx : site of the tumor　12x, 13b, 14a.b : number of metastatic lymph nodes　LR : local recurrence
DM-L : distant metastasis-liver　DM-B : distant metastasis-brain　P : peritoneal dissemination

ssα, β 18例のうち他病死4例を除き3例が癌死したがすべて局所再発であった．一方，ssγ の6例はリンパ節転移の有無に関わらず全例再発死したが，局所再発に肝転移を伴ったもの2例，脳転移を伴ったもの1例，腹膜播種を伴ったもの2例で計5例に局所再発以外の遠隔への再発が認められた．なお拡大胆摘術で6例中3例（肝転移，脳転移，腹膜播種各1例）が3年までは生存したが5年生存した症例はなかった(**Fig. 9**)．

考　察

胆嚢癌の進展様式は，(Ⅰ) 胆嚢周囲臓器への連続性浸潤である①肝への直接浸潤，②グリソン鞘を介する肝門部間質浸潤[6]，③肝十二指腸間膜浸潤と，(Ⅱ) リンパ節転移および，(Ⅲ) 腹膜播種や，(Ⅳ) 肝転移[7]を始めとする遠隔転移に大別できる．本研究で取り上げた6項目の病理組織学的因子 n, hinf, binf, ly, v, pn は累積生存曲線の分析から n, binf, の予後への影響が最も大きく hinf, v, pn が次に続き ly も影響力を有する結果で6因子すべてが予後を規定する因子としての意義を示した．この6因子が前述の進展様式のうち胆嚢周囲臓器への連続性浸潤とリンパ節転移を代表しているわけであるから，6因子の陽性率が高率であれば癌腫はより進行しているといえる．自験例では ss 癌を ssα, β と ssγ に分けた場合後者は生存率が有意に低く，6因子の陽性率からみるとすでに se, si 癌と同様の病態を示すことがわかった．森岡ら[8]は ssα, β 16例のうちリンパ節転移陽性は6例で，12例が stage Ⅰ または Ⅱ であったが ssγ では30例中18例にリンパ節転移が認められ23例が stage Ⅳ であったとし，治癒切除例の深達度別生存曲線でも ssα, β より ssγ は成績不良であったと述べている．今井ら[9]も小数例ではあるが ssα, β では hinf, binf が陰性でリンパ節転移もなく全例5年生存が得られたのに対して，ssγ, se では hinf, binf, リンパ節転移の陽性率はそれぞれ33%, 67%, 67%に増加し予後も不良であったことを報告した．これに対し上田ら[10]は ly, v, pn の陽性率および程度は ssα と比較して ssβ, γ では高度となり，ssβ 以上では binf, リンパ節転移が予後不良の原因となったとして ssα と ssβ, γ の対比を提唱している．α, β, γ は浸潤増殖様式の表現であって規定上は深達度の要素は入らないわけであるが，深達度の深い ssα や深達度の浅い ssγ はまれで実際は深達度との関連性があると考えられることや，各施設の ssβ の診断にかなり幅がある可能性があることが立場の違いとして表れたと思われる．いまだ ssα, β, γ の内容自体が施設によりやや異なっており一律に比較することには無理があると考えられるが，自験例では ssβ のうち単純胆摘例と拡大胆摘例を合わせた4例が5年生存していることから ssα, β と ssγ は一線を画すと考えている．ss 癌を ssα, β と ssγ に分けて考えるとして治療方針に言及する前に胆嚢癌進展様式に対する筆者らの考え方を

述べたい．

胆嚢周囲臓器への連続性浸潤のうち肝への直接浸潤については浸潤部から十分なsurgical marginを設定するとほとんどの例で肝亜区域切除で対処できると考えられる[11)12)]．しかしながらグリソン鞘を介する肝門浸潤は，しばしば肝側胆管浸潤が合併してみられly，v，pnの3因子を伴う組織学的に広範な間質への浸潤像であることが特徴的である．これに肝亜区域切除を適用した場合，門脈右枝または右前枝および右肝動脈や肝門部胆管の周囲に癌遺残の可能性が高くなる．遺残なく完全切除するためには拡大肝右葉切除術が必要で，binfの要素があれば尾状葉切除も併施すべきと考えられる．肝十二指腸間膜浸潤については肝外胆管切除が必要となるが，浸潤範囲が胆管の走行に沿って長くなるにつれて間膜内浸潤が高度になり胆管切除にとどめると剝離面癌浸潤(ew)陽性となる例が多くなる．ただし肝門部浸潤，肝十二指腸間膜浸潤はいずれもse，si癌を主体とした進行例でみられ，ss癌での頻度は低い[13)~15)]．リンパ節転移に関しては2群の郭清は異論なく行われているが#16リンパ節の郭清と膵頭十二指腸切除術の是非が問題となる．教室ではR_2郭清に加え#16a_2b_1のIVC latero，pre，interとAorta pre，lateroを標準的に郭清している．最近では2群リンパ節#12p_2から#16a_2b_1のinterへ至る胆嚢リンパ系右側経路が指摘されており#16リンパ節は十分な郭清が必要であると考える[16)]．膵頭十二指腸切除術は3群のリンパ節，とくに膵内に埋没している小リンパ節および#14の郭清と#16リンパ節郭清を徹底するために必須と考え術中迅速病理標本にて#12b_2の転移が判明した症例は適応としている[17)]．#12b_2は#13aの十二指腸側部分と連続して境界不明瞭なことが多くこれらが#13aの膵側部分に連なることから#12b_2と#13aは極めて密接なリンパ節と考えている．羽生ら[18)]は膵頭十二指腸切除を施行した29例の#12b_2と#13aの転移率はおのおの45%，48%で#12b_1または#12b_2の転移陽性例では#13aに63%，#14に44%の転移を認めたことを指摘している．自験例でも#12b_2に転移があったss癌根治切除症例の50%に3群の転移が認められたが局所要因であるbinf因子はいずれも陰性であった．腹膜播種に関しては効果的な対処法は現在のところみいだされていない．遠隔転移については比較的限局したリンパ行性の肝転移病巣切除報告例[7)19)]を除き，大多数の血行性他臓器転移に対して化学療法を始めとする集学的療法が必要となる．

さて焦点を絞りss癌の場合を考えると，自験例ではリンパ節転移のないssα，βは拡大胆摘術を基本として癌腫がGn，Cに存在する場合は胆管切除を付加し，リンパ節転移のあるssβでは膵頭十二指腸切除術を加えて現在までのところ対処できた．しかしssγでは遠隔転移，腹膜播種が出現し手術療法に何らかの集学的療法を加える必要性が示唆された．術前，術中にssα，β，γの診断は困難であるとしてもss癌の診断と局在診断は少なくとも術中には超音波検査，迅速病理標本である程度判断可能である[20)]．したがってss癌が疑われたらS5，S4下肝亜区域切除＋R2＋#16郭清を基本に癌腫がGn，Cにあれば胆管切除を加え，#12b_2にリンパ節転移が証明されれば膵頭十二指腸切除を併施する[17)19)]．根治切除例でも術後にssγと判明すれば免疫化学療法を主体とした補助療法を加えることを原則としたい．

本論文の要旨は第40回日本消化器外科学会総会(横浜)において発表した．

文　献

1) Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S et al: Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. World J Surg 15: 337—343, 1991
2) Michel G, Ricardo LR: Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in North America. World J Surg 15: 344—347, 1991
3) Franz PG, Ferdinand K, Johannes S et al: Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Germany. World J Surg 15: 328—336, 1991
4) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．改訂第11版，金原出版，東京，1985
5) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約．第2版，金原出版，東京，1986
6) 永井秀雄，黒田　慧，森岡恭彦ほか：剖検例からみた胆嚢癌の進展様式．胆と膵　4：1227—1241，1983
7) 鈴木正徳，大内清昭，伊藤浩司ほか：ss胆嚢癌の進展様式と外科治療．胆と膵　13：149—154，1992
8) 森岡恭彦，和田祥之，黒田　慧ほか：胆嚢癌の手術術式と予後．消外　8：434—441，1985
9) 今井俊積，小倉嘉文，松田信介ほか：進行胆嚢癌に対する治療方法の選択と予後．消外　12：39—47，1989
10) 上田順彦，永川宅和，太田哲生ほか：ss胆嚢癌の臨床病理学的検討．日臨外医会誌　50：1313—1318，1989

11) 角田　司, 元島幸一, 土屋涼一：胆嚢癌の治療—胆嚢癌の二期的手術. 胆と膵　4：1243—1250, 1983
12) 佐藤智丈：ヒト肝鋳型標本よりみた胆嚢静脈の解剖学的研究. 胆道　3：227—233, 1989
13) 小倉嘉文, 楠田　司, 水本龍二：胆嚢癌・胆管癌. 肝・胆・膵　21：177—182, 1990
14) 二村雄次：進行胆嚢癌の進展度診断と手術術式の選択. 日消外会誌　25：183—188, 1992
15) 羽生富士夫：進行胆嚢癌に対する拡大手術. 日消外会誌　25：189—193, 1992
16) 佐藤健次, 佐藤達夫：胆嚢癌手術に必要な局所解剖. 臨外　44：1715—1722, 1989
17) 角田　司, 土屋涼一：胆嚢癌に対する肝区域切除および肝外胆管切除術. 消外　11：1105—1112, 1988
18) 羽生富士夫, 吉川達也, 梁　英樹：胆嚢癌の進展様式からみた手術術式. 胆と膵　8：123—131, 1987
19) 角田　司, 小原則博, 古賀政隆ほか：胆嚢癌肝浸潤例の肝切除術式. 臨外　44：1737—1742, 1989
20) 菅原克彦, 松本由朗, 山本正之ほか：組織検査で発見された胆嚢癌の取扱い. 消外　12：1425—1436, 1989

Modes of Invasion and Treatment of Gallbladder Carcinoma with Subserosal Invasion

Makoto Sasaki, Toshifumi Eto, Tsutomu Tomioka, Tsukasa Tsunoda and Takashi Kanematsu
Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

The records of 31 patients with gallbladder carcinoma with pathological evidence of subserosal invasion who underwent resectional surgery were analyzed to determine their clinicopathological characteristics and to investigate adequate surgical treatment. The mode of subserosal invasion was divided into three types: ssα (expanding type), ssβ (intermediate type), and ssγ (infiltrative type). In 22 patients with ssα,β, the positive rates of histopathological prognostic factors, lymph node metastasis (32%), venous invasion (18%) and perineural invasion (23%) were significantly lower than the 78%, 67% and 67% in 9 patients with ssγ. Consequently a significant difference in the 4-year survival rate was observed between the ssα,β (68%) and the ssγ (23%) patients. Four of the 22 patients with ssα,β and 3 of the 9 with ssγ received noncurative operations. Of 18 curatively operated on patients with ssα,β, 11 are alive, 3 died of local recurrence, and 4 died of unrelated disease. For the 11 surviving patients, cholecystectomy or partial hepatectomy (S5, S4 inferior) accompanied by lymph node dissection was performed. Resection of the extrahepatic bile duct was also performed in 3 and pancreatoduodenectomy for lymph node metastasis in 2, while recurrence was the cause of death of all 6 curatively operated on patients with ssγ. Local recurrence developed in all 6 and distant metastasis in 5 (liver metastasis in 2, brain metastasis in one and peritoneal dissemination in 2). In conclusion, an extended radical operation is needed to improve the surgical results for patients with gallbladder carcinoma with ssα,β invasion, and for patients with ssγ invasion, multidisciplinary therapy should be given after the extended radical operation.

Reprint requests: Makoto Sasaki　Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki, 852 JAPAN