

간외담도암 및 담낭암의 임상적 고찰

한양대학교 의과대학 일반외과학교실

김 종 민 · 이 흥 우 · 이 광 수

Clinical Review of Carcinomas of the Extrahepatic Bile Ducts and Gallbladders

Jong Min Kim, M.D., Heung Woo Lee, M.D. and Kwang Soo Lee, M.D.

Purpose: The poor prognosis of surgery for extrahepatic bile duct and gallbladder carcinomas are at least partially due to the inadequate extent of resection and the spreading characteristics of the tumor. This study was conducted to evaluate the benefit of a curative resection and extended surgery for extrahepatic bile duct cancer and GB cancer.

Methods: One hundred seventy five patients with extrahepatic bile duct cancer and GB cancer, who were diagnosed between January 1988 and December 1997 at the Hanyang University hospital, were retrospectively analyzed according to the TNM staging system and the extent of resection.

Results: A curative resection was performed in 51% of the extrahepatic bile duct cancer cases and 45% of the GB cancer cases. The cumulative survival rate after a curative resection was significantly higher than those after a palliative resection and no operation. The overall one year and three years survival rates were 74% and 48%, respectively after a curative resection compared to 12% and 0% after a palliative resection. Long term survival after a curative resection correlated with the stage of the disease.

Conclusion: The result of this study shows that as extended curative resection of an extrahepatic bile duct carcinoma and GB cancer was associated with a worthwhile improvement of long term survival. (J Korean Surg Soc 2001;60:83-88)

Key Words: Extrahepatic bile duct cancer, Gallbladder cancer

중심 단어: 간외담도암, 담낭암

Department of General Surgery, Medical College of Hanyang University, Seoul, Korea

책임저자 : 이광수, 서울시 성동구 행당동 17번지

☎ 133-792, 한양대학교병원 외과

Tel: 02-2290-8451, Fax: 02-2281-0224

접수일 : 2000년 12월 12일, 게재승인일 : 2000년 12월 19일

서 론

담도암은 간 담도계의 15~25%를 차지하며 발생빈도가 간, 담낭암에 비해 매우 적으나 폐쇄성 황달 환자에게서 항상 염두에 두고 그 가능성을 생각하여야 한다. 담낭암은 담도계의 가장 흔한 종양으로 전 담도계 수술 중 1~2%에서 만날 수 있는 가능성을 항상 염두에 두어야 한다.

간외담도암 및 담낭암은 황달이외의 특이증상이 없어 조기진단이 힘들고 간문부 및 췌두부의 해부학적인 복잡함으로 인해 근치적 절제 및 장기생존이 어려운 것으로 알려져 있다. 그러나 최근 각종 영상 진단 기술의 발전과 더불어 간문부 및 췌두부 수술수기의 비약적인 발전으로 조기진단 및 확대 근치적 절제가 가능해져 현저한 생존율의 향상이 이루어지고 있다. 그럼에도 불구하고 여전히 불량한 예후에 대한 인식 때문에 보존적 술식 혹은 과소 절제를 하는 경우가 적지 않다. 간외담도암 및 담낭암에 대한 부적절한 외과적 절제로 인해 그 예후가 불량했었다고도 할 수 있다.

저자들의 경우 인접 장기로의 침범이 있는 경우에도 담낭암 및 간외담도암에 대한 근치적 절제술 및 확대 절제술을 시행하여 양호한 결과를 관찰하였다.

본 연구에서는 간외담도 및 담낭암의 근치적 절제술 및 보존적 술식에 대한 적용과 생존율 및 각 병기에 따른 생존율을 분석하고자 하였다.

방 법

1) 대상환자의 분류

1988년 1월 1일부터 1997년 12월 31일까지 한양대학병원 외과에서 진단되었던 간외담도암 및 담낭암 환자 175명을 대상으로 의무기록을 토대로 검토하고 후향적 분석을 시행하였다.

간외담도암의 경우 조직검사를 분석하여 췌장내 담도를 침범한 경우를 원위담도암, 이로부터 담낭관까지를 중위 담도암, 그 이상을 근위담도암으로 분류하였다.(1-3)

조직 검사에서도 담낭암과 담도암의 구분이 불명확한 경우가 3예가 있었고, 중위담도암과 원위담도암의 구분이

불명확한 경우가 1예 있었으며 이는 분류 및 통계 처리에서 제외하였다.

2) 병기분류

간외담도암과 담낭암 각각의 병기는 근치적 절제술의

Table 1. TNM classification of gallbladder cancer

T1	Tumor invade lamina propria or muscle layer		
T2	Tumor invade perimuscular connective tissue		
T3	Tumor perforates serosa or direct invades into one adjacent organ or both (extension 2 cm or less into liver)		
T4	Tumor extends more than 2 cm into liver and/or into two or more adjacent organs		
N1	Metastasis in cystic duct, peridochal, and/or hilar lymph nodes		
N2	Metastasis in peripancreatic, periduodenal, periportal, celiac, and/or superior mesenteric lymphnodes		
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stage IVA	T4	N0, N1	M0
Stage IVB	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

Table 2. TNM classification of extrahepatic bile duct

T1	Tumor invades subepithelial connective tissue or fibromuscular layer		
T2	Tumor invades perifibromuscular connective tissue		
T3	Tumor invades adjacent structure		
N1	Metastasis in cystic duct, pericholedochal, and/or hilar lymph nodes		
N2	Metastasis in peripancreatic, periduodenal, periportal, celiac, superior mesenteric, posterior peripancreatico-duodenal lymph nodes		
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1	N1, N2	M0
	T2	N1, N2	M0
Stage IVA	T3	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

경우 UICC TNM classification을 이용해 분류하였고(Table 1, 2), 보존적 절제 및 비절제예에서는 병기를 나누지 않았다.

3) 근치도

절제술의 경우 절제연의 암이환여부 및 임파절 전이범위와 광청범위와의 관계 및 원격 전이의 유무에 따라 근치적 절제, 보존적 절제, 비절제로 구분하였다.

담낭암의 경우 I기에서는 단순 담낭 절제술도 근치적 절제에 포함되었으며, 진행암에서는 절제연의 암 이환이 없고, 육안적 임파절 전이의 모든 범위를 포함하는 임파절 광청술이 시행되고, 원격 전이가 없는 경우를 근치적 절제술에 포함하였다. 육안적 수술 소견상 근치적 절제에 해당하나 술후 조직검사상 현미경적으로 절제연의 암 이환이 확인된 경우는 보존적 절제에 포함하였다.

후향적 추적이 가능한 157예의 근치도가 확인되었는 바 간외담도암은 총 75예 중 근치적 절제술이 38명(51%), 보존적 절제술이 14명(19%)의 환자에게서 시행되었으며 담낭암은 총 82예 중 각각 37명(45%), 19명(23%)의 환자에게서 시행되었다(Table 3).

보존적 절제술을 시행한 19예의 담낭암 환자 중 8예에서 림프절 광청술을 동반한 근치적 절제술을 시도하였으며 근위담도암은 12예 중 3예, 중위 담도암은 1예 중 1예, 원위담도암은 1예 중 0예가 수술시 근치적 절제를 시도하였으나, 술후 조직검사상 절제연의 암이환이 발견되어 보존적 절제술에 포함되었다.

근치적 절제는 원격 전이를 동반하지 않은 모든환자에 적응함을 원칙으로 하되 환자의 나이, 영양 상태, 술전 처치의 차이에 따라 수술장에서 탄력적으로 적응하였다.

황달을 동반한 간외담도암의 환자들에서는 일률적으로 PTBD를 시행하였고 가능한 한 술전 황달치를 5 mg/dl 이하로 감소시킨 후 수술에 임하였다. 술전 황달치의 감소가 이루어지지 않는 환자에서도 복부 전산화 단층 촬영, ERCP 등을 토대로 원격 전이 및 간내 다발성 전이가 없는 경우는 수술의 적응으로 삼았다.

Table 3. Type of surgery

	Curative resection	Palliative surgery	No operation
CBD ca. (75)	38 (51%)	14 (19%)	23 (31%)
Proximal (40)	14 (35%)	12 (30%)	14 (35%)
Mid (8)	4 (50%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
Distal (27)	20 (74%)	1 (4%)	6 (22%)
GB ca. (82)	37 (45%)	19 (23%)	26 (32%)
Total (157)	75 (48%)	33 (21%)	49 (32%)

4) 통계

통계적 처리는 SPSS 8.0을 이용하여 누적생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하고 병기별 생존율의 차이는 Cox regression법으로 구하였다.

결 과

1) 대상환자의 특성

1988년 1월 1일부터 1997년 12월 31일까지 총 175예의 환자중 평균 연령은 59세(24~82세)로 남녀 성비는 98 : 77이었다. 간외담도암 및 담낭암의 연령별 분포는 Fig. 1과 같다.

부위에 따르면 담낭암 88예(50%, 남녀비 38 : 50, 평균 연령 58세), 근위담도암 43예(25%, 30 : 13, 57세), 중위담도암 8예(5%, 6 : 2, 59세), 원위담도암 32예(19%, 22 : 10, 62세)였으며 분류가 불명확한 예가 4예였었다. 이 4예는 담낭관과 담도의 경계부위에 있어 분류가 모호한 예가 3예, 그리고 중위담도암과 원위담도암의 분류가 모호한 예가 1예이었다.

간외담도암 모든 예에서 남녀 성비는 58 : 25로 남성에서 호발하는 것으로 나타났으며 담낭암에서는 여성에서 호발하는 것으로 나타났다.

2) 근치적 절제술

총 157예의 근치도가 확인되어 간외담도암은 총 72예 중 근치적 절제술이 38명(51%), 보존적 절제술이 14명(19%)의 환자에게서 시행되었으며 담낭암은 총 82예중 각각 37명(45%), 19명(23%)의 환자에게서 시행되었다(Table 3).

이중 간외담도암의 경우 원위부로 갈수록 근치적 절제율이 높아지는 결과를 보여 주었으며 담낭암의 경우 근치적 절제율은 근위담도암과 원위담도암의 중간 정도를 보

여 주었다. 이는 간문부에 가까울수록 해부학적인 접근도가 떨어지고 간실질 내로의 직접전이에 의해 근치적 절제율이 감소함을 보여 주었다.(4) 근치적 절제술의 적용은 Table 4와 같다.

적극적 근치 수술 예로서 근위담도암 1예에서 간실질내로의 전이 및 원위담도로의 전이가 수술장에서 확인된 바 간문부, 대동맥 주위 및 횡장후방 림프절 절제를 포함한 간췌십이지장 절제술(Hepaticopancreaticoduodenectomy)을 시행하였으며, 2예에서 광범위 간전이로 인해 간삼엽 절제술(Trisegmentectomy) 및 간공장 문합술을 시행하였다.

담낭암 환자 중 2예에서 원위담도로의 전이가 발견되어 광범위 림프절 광청을 포함한 간췌십이지장 절제술을 시행하였고, 3예에서 광범위 간전이로 인한 간삼엽 절제술을 시행하였으며 모든 예에서 보존적 절제에 비해 양호한

Table 4. Type of surgical procedure of curative surgery

GB cancer	
Cholecystectomy	7
Extended cholecystectomy	17
Segmentectomy of liver	3
Lobectomy of liver	1
Trisegmentectomy of liver	3
Hepaticopancreaticoduodenectomy	2
Others	4
Total	
	37
CBD cancer	
Proimal CBD ca. (14)	
Resection of bile duct	6
Lobectomy of liver	5
Trisegmentectomy of liver	2
Hepaticopancreaticoduodenectomy	1
Mid CBD ca. (4)	
Resection of bile duct	1
Whipple's procedure	3
Distal CBD ca. (20)	
Whipple's procedure	20
Total	
	38

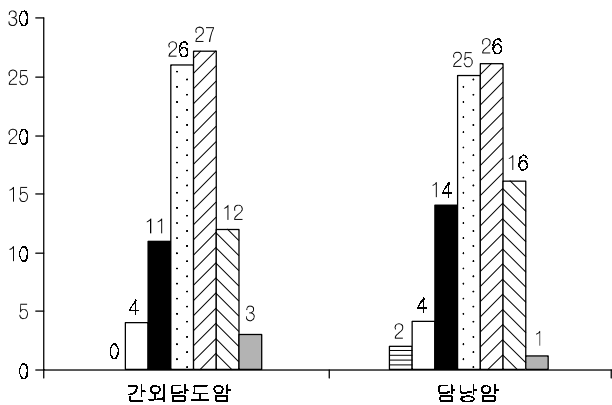


Fig. 1. Age distribution of extrahepatic bile duct cancer and GB cancer.

Table 5. Stage of extrahepatic bile duct cancers and GB cancers

	I	II	III	IVA	IVB
CBD ca. (33)	4 (12%)	7 (21%)	6 (18%)	15 (45%)	1 (3%)
Proximal (11)	1 (9%)	4 (36%)	2 (18%)	4 (36%)	0
Mid (4)	0	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0
Distal (18)	3 (17%)	2 (11%)	2 (11%)	10 (56%)	1 (6%)
GB ca. (32)	7 (22%)	4 (13%)	10 (31%)	7 (22%)	4 (13%)
Total (65)	11 (17%)	11 (17%)	16 (25%)	22 (34%)	5 (8%)

예후를 보여주었다.

3) 수술 합병증

수술 사망에는 술후 1개월 이내 사망한 예로 정의하였고 총 4예로 전체수술예(108예)에서 3.7%이며 사망원인은 원위담도암으로 췌십이지장 절제술 후 생긴 간내 미세 농양에 의한 패혈증 1예, 담낭암으로 간우엽 절제술 후 생긴 급성 폐부전 1예, 원위담도암으로 췌십이지장 절제술 후 생긴 급성 심근 경색 1예, 알콜성 간경화를 동반한 근위 담도암으로 확대 간우엽 절제술 후 생긴 간기능 부전과 출혈 1예이었다.

4) 간외담도암의 생존율

간외담도암 75예 중 18예가 추적중 누락되었고, 생존여부가 추적가능한 57예를 대상으로 근치도에 따른 생존율을 보면 근치적 절제의 경우 1년, 2년, 3년, 5년 생존율이

각각 80%, 44%, 40%, 25%로 나타났으며, 보존적 절제의 경우 각각 18%, 9%, 0%, 비수술의 경우 각각 33%, 5%, 0%로 나타났다(Fig. 2). 근치도에 따른 생존율 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다($p < 0.0001$). 근치적 절제술을 시행한 환자를 대상으로 병기별 생존율을 비교한 결과 각 병기 사이에는 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보여 주었다($p = 0.0257$, Fig. 3).

5) 담낭암의 생존율

담낭암 82예 중 28예가 추적중 누락되었고, 추적가능한 54예를 대상으로 근치도에 따른 생존율을 보면 근치적 절제의 경우 1년, 2년, 3년, 5년 생존율이 각각 68%, 56%, 56%, 46%이었으며, 보존적 절제의 경우 각각 7%, 7%, 0%, 비수술의 경우 0%로 나타났다(Fig. 4). 근치도에 따른 생존율 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다($p < 0.0001$). 근치적 절제술을 시행한 환자를 대상으

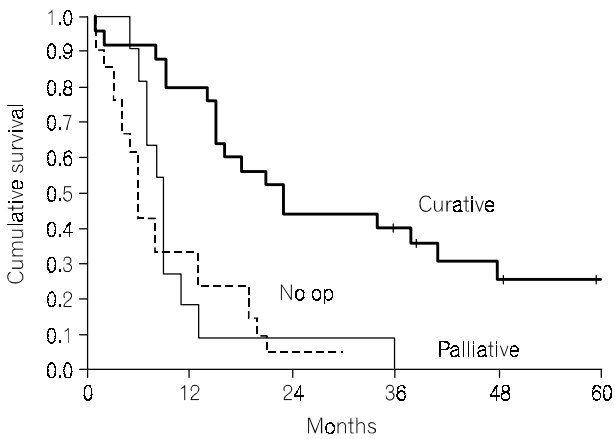


Fig. 2. Survival of extrahepatic bile duct cancer according to resectability.

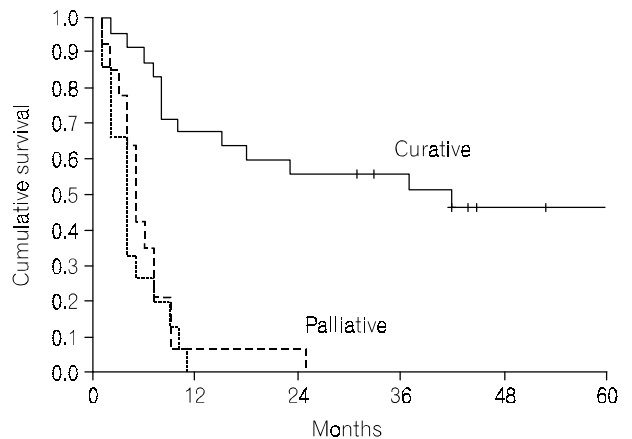


Fig. 4. Cumulative survival of GB cancer according to resectability.

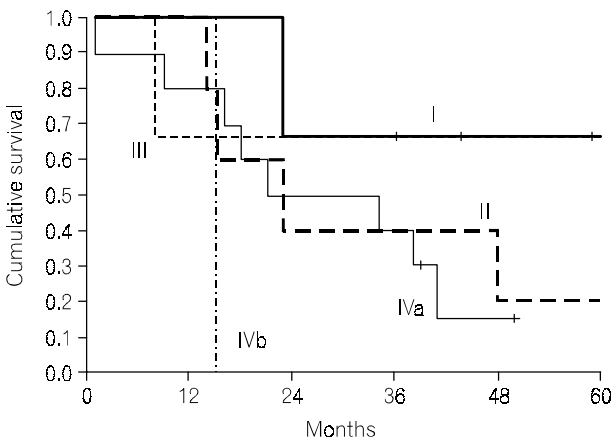


Fig. 3. Survival of extrahepatic bile duct cancer according to stage.

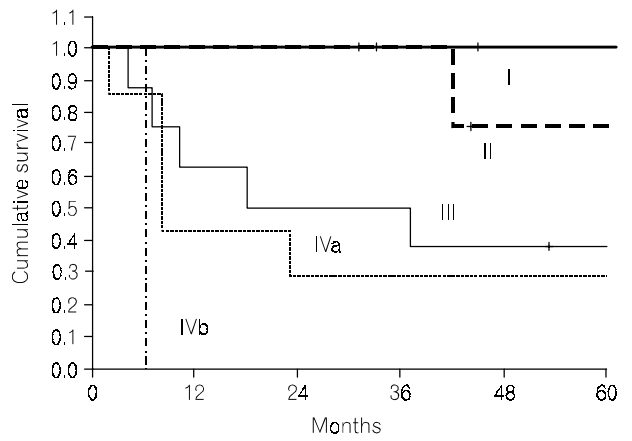


Fig. 5. Cumulative survival of GB cancer according to stage.

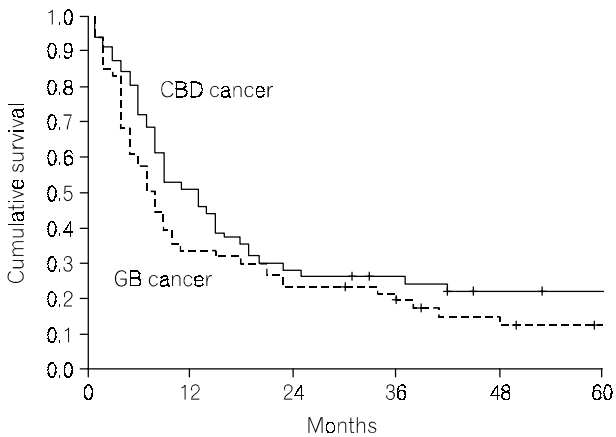


Fig. 6. Cumulative survival of extrahepatic bile duct cancer and GB cancer.

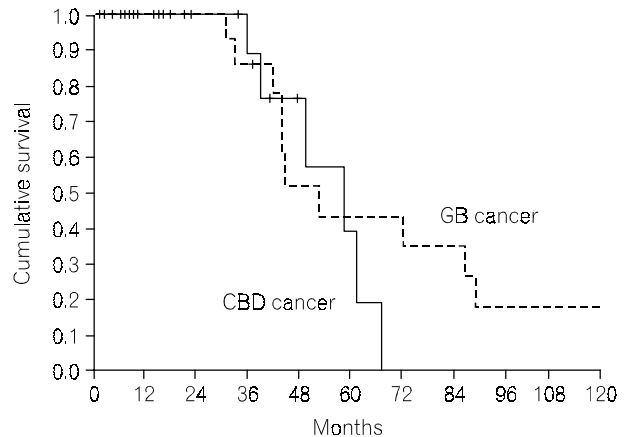


Fig. 7. Cumulative survival of curative resected patients of extrahepatic bile duct cancer and GB cancer.

로 병기별 생존율을 비교한 결과 각 병기 사이에는 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보여 주었다($p=0.0187$, Fig. 5).

6) 간외담도암과 담낭암의 생존율 비교

간외담도암과 담낭암의 전체 생존율은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보여 주지 않았으며($p=0.4830$, Fig. 6), 근치적 절제술을 시행한 예에서도 두 군 사이에 유의한 차이를 보여 주지 않았다($p=0.4283$, Fig. 7).

고찰

담낭과 간외담도를 침범하여 폐쇄성 황달을 일으키는 악성종양의 수술적 치료는 정확한 진단과 병변범위의 인지에 의해 이루어질 수 있다. 최근 조사에 의하면 간내 및 간외담도를 침범하는 암의 빈도가 증가하는 추세에 있으며 이는 원인인자의 변화가 동반되거나 새로운 진단영상 기술의 개발로 인한 것이라고 추측되고 있다.(5,6) 최근에 와서 담낭 및 간외담도암의 절제율이나 장기생존율이 매년 향상중이지만 아직도 타부위의 암에 비해 미흡하며 이는 간문부의 해부학적 접근의 난이성 및 주위 장기로의 직접침윤의 경우가 많고 술전 황달 등 전신기능의 저하를 이유로 들 수 있다.(7,8)

많은 연구에서 간외담도암의 경우 전체의 28~33%를 차지하며 나머지를 담낭암이 차지해 약 2배 가량의 유병률을 가진 것으로 되어 있으나 본 연구에서는 담낭암과 간외담도암의 유병률은 각각 50%씩으로 큰 차이가 없는 것으로 나타났다.(5)

그리고 남녀 성비에 있어서도 담낭암은 여성에 3배 정도 호발하며 간외담도암은 남성에게서 2.2배 호발하는 것으로 알려졌으나 본 연구에서 담낭암은 여성에 1.3배 호발하는 것으로 현격한 차이를 보였고 담도암은 남성에

2.3배 호발하는 것으로 나타나 비슷한 결과를 보여 주었다. 담낭암에서 보이는 차이는 Maram등의 조사에 따르면 담석을 가진 환자에서 수술없이 지낼 경우 담낭암으로의 이환율이 여성에게서 현격하게 높은 것으로 보아 예전에 비해 보편화된 초음파 선별 검사로 인해 많은 담석증 환자들이 조기에 수술을 시행 받아 담낭암으로의 이환이 줄어들어 전체적인 담낭암 유병률의 변화가 생긴 것으로 사료된다.(5,9)

담낭암은 간외담도암에 비해 간내 실질로의 전이가 급속히 진행되어 그 예후가 나쁜 것으로 되어 있으나 본 연구에서는 생존율에 통계학적으로 유의한 차이는 없으므로 나타났는데 이는 담석증으로 진단되어 초기에 담낭 절제술을 시행한 4예에 의한 것으로 보인다.(10,11) 실제로 본 연구에서도 간외담도암에 비해 담낭암 환자에서 급격한 1년 생존율의 하락을 확인할 수 있었다.

담낭암 및 간외담도암의 근치적 절제율의 경우 본 연구에서는 간문부에서 거리가 먼 원위담도암의 근치적 절제율이 가장 높으며 이는 체계적이지 않 절제술을 시행함으로써 확대절제연을 얻음이 용이하고 광역 임파관 절제술을 시행할 기회가 많아서인 것으로 생각할 수 있다.(12) 그러나 Langer등의 연구에서 보듯이 최근에 수술 수기의 비약적인 발전과 조기진단의 증가로 근위담도암의 절제율이 높아져 원위담도암의 절제율에 근접함을 알 수 있다. 그럼에도 위 연구에서 보았던 총 54예 중 12예(22%)의 절제율에 비해 본 연구에서는 근치적 절제율(35%)과 보존적 술식 중 절제를 시행한 예(12.5%)를 합쳐 총 40예 중 17예(42.5%)의 흡족할 만한 절제율을 얻을 수 있었다.(13,14)

담낭암의 경우 수술환자만을 대상으로 한 황등의 연구에서는 총 99예 중 59예(59.6%)의 완전 절제와 23예(23.2%)의 불완전 절제를 시행하였으며, 본 연구에서는 총 56예 중 37예(66%)의 근치적 절제와 15예(27%)의 불완전 절제(보존적 술식 중 절제술을 시행한 예)를 얻을 수 있

었다.(8)

근치적 절제술은 보존적 절제술에 비해 현격한 생존율의 차이를 나타내며 보존적 절제술과 비수술 사이에는 유의한 생존율의 차이를 보이지 않음을 알 수 있다.(15,16) Evander등(17)의 연구에서는 간외담도암의 근치적 절제시 3년 생존율이 40%, 배등(15)의 연구에서는 담낭암의 근치적 절제시 3년 생존율이 68.4%이었으며, 본 연구에서는 간외담도암이 40%, 담낭암이 56%로 비슷한 결과를 보여 주었다.

이상의 연구에서 보듯이 확대 간절제 및 광범위 림프절 광청술을 포함한 간췌십이지장 절제술에 이르기까지 적극적 근치술의 적용이 현저한 생존율의 향상을 나타냄을 알 수 있다.

그리고 Evander등(17)에 따르면 생존기간에 대비한 재원 기간에 있어서도 근치적 절제술의 경우 26%, 보존적 절제의 경우 43%를 나타내어 근치적 절제가 생존기간과 더불어 뚜렷한 삶의 질 향상을 이룰 수 있다는 것을 볼 수 있다.

보존적 절제술과 비수술군 사이에서는 유의한 생존율의 차이를 보이지 않아 감항술 만으로도 생명연장을 기대할 수 있다는 Klatskin의 연구와 차이를 보이는데, 이는 PTBD 등의 보편화로 비수술적 방법으로도 보존적 절제술 만큼의 감항효과를 기대할 수 있음에 기인한 것이다.(17)

결 론

본 연구에서는 간외담도암 및 담낭암 환자의 생존율을 비교한 결과 전체적인 생존율 및 근치적 절제술을 시행한 군의 생존율은 두 군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으며 근치적 절제술의 확대 적용은 현저한 생존율의 증가를 보였지만 수술사망예가 모두 근치적 절제를 시행한 예에서 발생하였으므로 신중한 환자선택과 적극적인 절제술에의 적응으로 생존율의 향상과 안전성을 도모해야 함으로 사료된다.

REFERENCES

1) Tompkins RK. Treatment and prognosis in bile duct cancer. World J Surg 1988;12:109-10.

2) Longmire WP, McArthur MS, Bastounis EA, Hiatt J. Carcinoma of extrahepatic biliary tract. Ann Surg 1973;178:333-45.

3) Tompkins RK, Thomas D, Wile A, Longmire WP. Prognostic factors in bile duct carcinoma. Ann Surg 1981;194:447-57.

4) Launois B, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglou E, Landen S, et al. Proximal bile duct cancer: High resectability rate and 5-year survival. Ann Surg 1999;230:266-75.

5) Maram ES, Ludwig J, Kurland LT, Brian DD. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic biliary ducts in Rochester, Minnesota, 1935-1971. Am J Epidemiol 1975;109:152-7.

6) Cohn I Jr. Gastrointestinal cancer. Surgical survey of abdominal tragedy. Am J Surg 1978;135:3-11.

7) Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. Am J Surg 1965;38:241-56.

8) 이승규, 이영주, 박광민, 진훈배, 김명환, 이성구 등. 간절제를 병용실시한 Klatskin 담관암 50예의 단기치료 성적. 대한소화기학회지 1997;30:369-78.

9) Lieber MM. The incidence of gallstones and their correlation with other disease. Ann Surg 1952;135:394-405.

10) White TT. Carcinoma of the gallbladder: Report of 52 cases from Seattle. Northwest Med 1956;55:1079-81.

11) 김강식, 이광수, 박훤겸, 박찬대, 신동일, 권오정 등. 수술로 확진된 원발성 담낭암 70예에 대한 임상적 고찰. 대한외과학회지 1996;50:402-9.

12) Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Fortner JG, Brennan MF. Outcome of treatment for distal bile duct cancer. Br J Surg 1996;83:1712-5.

13) Langer JC, Langer B, Taylor BR, Zeldin R, Cummings B. Carcinoma of the extrahepatic bile duct: Results of an aggressive surgical approach. Surgery 1985;98:752-9.

14) 박훤겸, 이광수. Klatskin Tumor의 외과적 절제. 대한외과학회지 1989;37:265-71.

15) 배정숙, 김호영, 최영길, 백낙환. 담낭암에 대한 근치적 절제수술의 의의. 대한외과학회지 1999;57:881-8.

16) Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1999;230:808-19.

17) Evander A, Fredlund P, Hoevens J, Ihse I, Bengmark S. Evaluation of aggressive surgery for carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Ann Surg 1980;191:23-9.