

췌 장 이 식

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 외과학교실
한 덕 중 · 김 인 구 · 김 석 구 · 박 건 춘 · 민 병 철

=Abstract=

Pancreas Transplantation

Duck-Jong Han, In-Koo Kim, Suk-Koo Kim, Kun-Choon Park, Pyung-Chul Min
Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Primary candidate for pancreas transplantation is patients with type I diabetes mellitus of juvenile onset. At present the patients selected for transplantation often have end-stage renal disease, far advanced vascular disease and diabetic neuropathy.

In these days, the survival of pancreas transplantation for treatments of patients with type I diabetes mellitus has been improved especially in simultaneous pancreas and kidney transplantation.

Various innovations in immunosuppression, management of the pancreatic ductal exocrine secretion, recipient selection and HLA matching have been contributed to achieve a reasonable outcome in pancreas transplantation compared with other organ transplantation.

Current improved graft survival has stimulated many centers in the world to start pancreas transplantation program.

Recently we successfully performed the first case of simultaneous pancreas and kidney transplantation in Korea.

After 5 cases of pancreas transplantation in our department in type I DM, we think that it is the time to review the pancreas transplantation to give an insight of this new field to our colleagues.

Key Words : Pancreas transplantation, Diabetes mellitus.

I. 서 론

당뇨병은 췌장에서 인슐린 분비 부족이나 분

비된 인슐린이 체내에서 작용결함으로 인한 고혈당에 의해 시간이 경과함에 따라 많은 합병증을 야기하는 질환이다. 당뇨병의 빈도는 전인구의 2-4%를 차지하며 췌장이식의 대상이 되는 제 1형인 소아형

당뇨병(Juvenile onset DM)은 나라마다 차이가 있어서 생활수준이 높은 나라에서 높은 빈도를 보인다.

당뇨병은 전반적인 말초혈관 병변(microangiopathy)에 의해 거의 모든 장기에 병변을 일으켜서 당뇨병에서의 망막병변은 성인에서의 실명에 가장 큰 요인이 되며 심근경색은 정상인에 비해 2-3배의 빈도를 보이고, 당뇨병 환자에서 하지혈액순환 장애로 인한 하지절단은 10%에 이른다. 특히 췌장이식의 대상인 제1형 당뇨병에서는 말초혈관 병변으로 초기에 신부전, 망막병변, 신경병변등의 합병증이 수반되어 급격한 진행을 보인다. 이러한 당뇨병성 합병증 중 관상동맥 병변이나 신부전에 의한 뇨독증은 주 사망원인이 되기도 한다¹.

당뇨병의 치료는 1921년 Banting, Best에 의해 Insulin 요법이 시작된 이후 증상의 호전을 가져와서 오늘날까지도 대표적인 치료방법으로 쓰이고 있으나 장기간의 추사에서 그 치료의 한계점으로 당뇨병성 합병증을 막지 못하고 있다.

당뇨병에서의 췌장이식술은 이러한 문제점을 해결하기 위한 시도로서 이미 1891년 영국에서 당뇨병성 혼수 환자에서 양의 췌장추출물을 복벽에 이식한 사례가 있었으나 성공치 못하였고 많은 동물실험후 인체에서의 췌장이식은 1966년 미국 미네소타 대학의 Lillihei 교수가 사체 공여자에서 부분 췌장이식술을 시행한 것이 그 효시이었다.

그 이후 전세계적으로 1977년까지 55명에서 57예의 췌장이식이 시행되었으나 그 성적이 저조하여 2예의 성공이 있었을 뿐이었다².

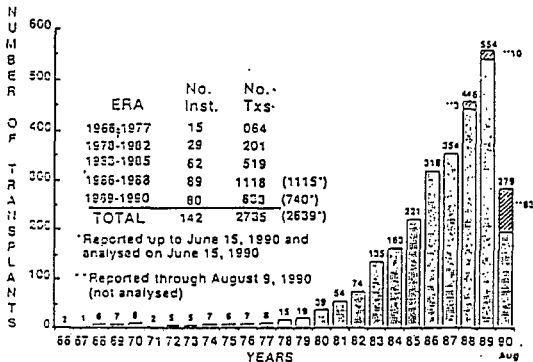


Fig1. International pancreas transplant registry

1977년 미네소타대학 외과의 Sutherland 교수가 International pancreas and islet transplantation registry를 만들고 당뇨병에서의 췌장이식술을 제시하여 오늘날 전세계적으로 150여개의 이식 center에서 약 3,500예('92. 8월)의 췌장이식이 시행되었다.(Fig. 1)

췌장이식후 이식장기 생존은 1년 장기생존율이 과거의 10% 미만에서 최근에는 신장, 췌장을 동시에 이식한 경우 70%의 생존율을 보이고 center에 따라서는 80%를 상회하는 좋은 결과를 보이고 있다.^{3,4} 아직까지도 신장이식에 비해 수술후 장기 생존율이 떨어지기는 하나 면역억제제의 개발, 췌장이식 수술방법의 개선, 수여자의 적절한 선정, HLA matching 및 수술후 관리개선등으로 그 결과가 타장기에 버금가는 생존율을 보임으로 최근에 췌장이식은 당뇨병의 근본치료로서 주목을 받아가고 있다.^{5,6}

최근에 저자들은 5예의 제1형 당뇨병 환자에서 췌장이식을 시행하여 임상경험을 하였기에 췌장이식에 관한 최신지견과 함께 보고드리는 바이다.

II. 췌장이식의 대상

1. 공여자

췌장이식은 전췌장이나 부분췌장이식 모두 가능하고 신장이식에서와 같이 생체공여가 가능하다.

미네소타 대학병원의 기준에 의하면 가족간의 생체공여인 경우 공여자의 연령이 수여자에서의 당뇨병 발생 연령보다 최소 10년이상인 연령이어야 하고, 가족력상 환자이외에는 당뇨병 환자가 없어야 하며, 수술전 검사상 oral GTT(glucose tolerance test)가 정상이어야 하고, cortisone 유발 GTT검사에서 0,60,120,180분의 총 인슐린치가 standard test에서 보다 90 μ i 이상이어야 하며, 췌장 도세포에 대한 항체가 없어야 한다.⁷

저자들에서도 1예에서 생체간 췌장이식을 시행하였는 바 공여자는 환자의 어머니로서 당뇨병이 없음을 확인하였다.

췌장이식에서 생체공여자는 사체공여자에 비해 적어서 미국내 통계에 의하면 1987년 이후 2.6%(9/341)에 불과하나 미네소타 대학병원에서는 20%(72/357)에서 생체공여가 이루어지고 있다. 한편 사

체공여자인 경우 공여자에 당뇨병이 있거나 췌장에 직접외상을 받은 경우 이외에는 모두 적응이 된다.⁷

저자들에서는 4예에서 뇌사자로부터 췌장이식이 시행되었고 그 중 2예에서는 신장과 췌장을 동시에 기증받았고 나머지 2예에서는 췌장 단독을 이식하였다.

2. 수여자

췌장이식술의 수여자로서 대상은 인슐린 의존형 제 1형의 당뇨병 환자가 주가 된다.

당뇨병의 빈도는 미국의 통계에 의하면 전인구의 2-4%이고 이중 인슐린 의존형 제 1형이 7-10%를 차지하므로 췌장이식의 대상이 되는 제 1형 당뇨병은 인구전체의 0.2%를 차지하게 된다. 미국에서 실제 매년 10,000명 이상의 환자가 발생하며 그 반수에서 심한 합병증을 동반한다. 이러한 1형 당뇨병에서 췌장이식의 대상을 분류해보면 첫째 당뇨병에서의 합병증이 수술후 사용하는 면역억제제의 부작용보다 중하거나 중합이 예상되는 환자이고 둘째, 콩팥이식수술을 받았거나 받아야할 환자로서 면역억제제를 필히 사용해야될 환자이며 셋째로 초기의 신병변이나 진행성 망막변화나 신경변화가 있는 한자로서 췌장 단독이식의 대상이 되는 환자이다.⁸

저자들의 예에서는 5예의 수여자중 첫 2예에서는 당뇨병에 의한 합병증으로 망막병변과 신부전증이 발생하여 췌장과 신장을 동시에 이식하였으며 3예에서는 췌장 단독이식을 시행하였다.

Ⅲ. 수술 및 수술전후 관리

1. 수술전 처치로서 당뇨병의 합병증 정도를 알기 위해 안검사 및 신경검사를 시행하고 특히 심장기능 및 관상동맥 상태를 검사하여 필요에 따라 수술전에 관상동맥 성형술이나 관상동맥 우회술을 시행한다.

실제 미네소타 대학병원의 통계에서는 1978년 이후 161명의 환자 중 9예에서 췌장이식 후 심근경색으로 사망하였다.⁹

2. 수술방법

1) 공여자 수술: 췌장이식수술은 부분 혹은 전체

장이식 모두가 가능한데 부분췌장이식은 문맥상부의 췌장경부를 절단한 후 좌측의 체부, 미부를 적출하여 이식하는 것으로 비장동맥과 정맥이 문합술에 이용된다.(Fig 2)

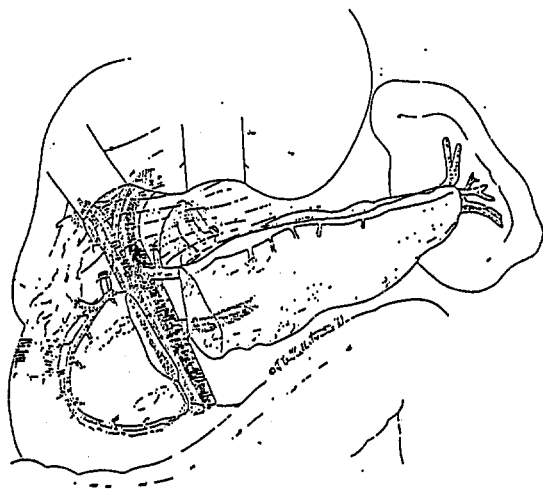


Fig. 2. Partial pancreatectomy in donor

부분췌장이식은 생체나 사체 모두에서 이용될 수 있다. 사체에서는 복부대동맥의 cuff나 celiac axis를 동맥문합술 부위로 사용할 수 있고 정맥은 문맥을 정맥문합술 부위로 사용할 수 있다. 생체에서는 비장동맥이나 비장정맥 절제에도 불구하고 비장 적출이 필요치 않은데 이것은 비장의 혈류가 short gastric 혈관을 통해 유지될 수 있기 때문이다.

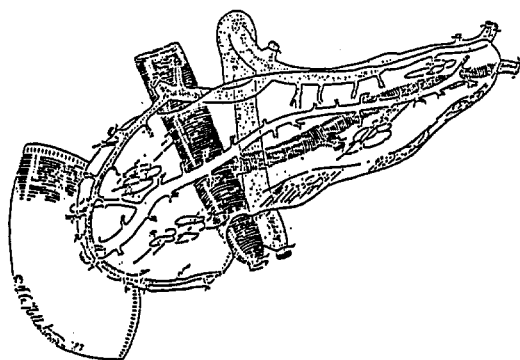


Fig. 3. Whole pancreas and segmental duodenum from the cadaveric donor

전체췌장이식은 사체 공여자에서 해당되는 수술로

서 전췌장과 십이지장 일부를 적출하여 이식하는 방법이다.(Fig. 3)

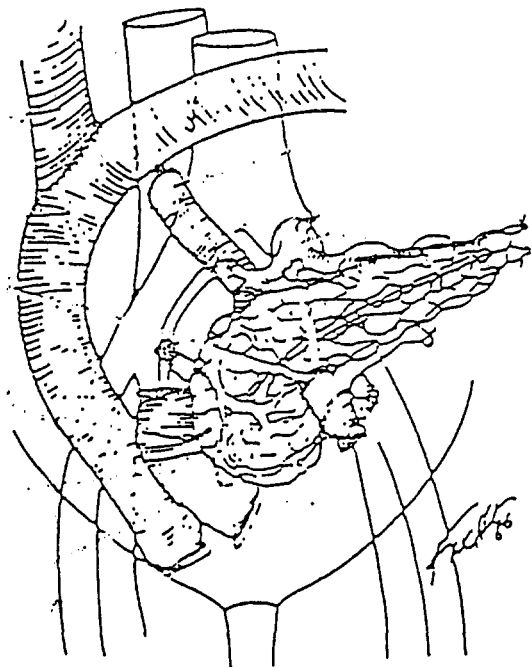


Fig. 4. Whole pancreas transplantation-duodeno-jejunojejunostomy (Roux-en-Y)

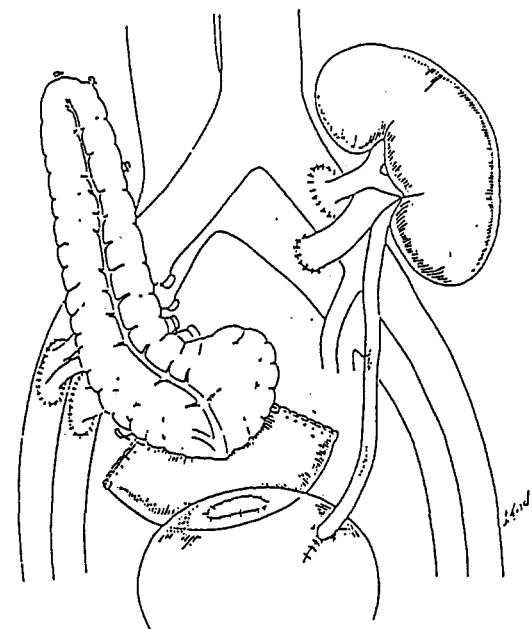


Fig. 5. Simultaneous pancreas and renal transplantation-bladder anastomosis

간 공여자인 경우 비장동맥 및 상장간막 동맥이 문합부위가 되나 두개의 동맥을 이식전 문합하여 한개의 문합부로 하던지 공여자의 장골동맥을 이용하여 문합혈관을 늘릴 수 있다. 그외에는 celiac axis와 상장간막동맥을 포함하는 대동맥 cuff를 이용할 수 있고 정맥은 문맥을 이용한다. 십이지장은 가능한 짧게 사용하고 위아래를 봉합한 후 십이지장 측부를 통해 수여자의 소장이나 방광과 문합을 시행하게 된다.(Fig. 4, 5)

2) 췌장보존

췌장보존은 신장을 포함한 타장기에 비해 큰 차이는 없다. 4°C의 관류액을 공여자에서 적출이전 상태에서 주입하던지(in situ perfusion), 체외로 적출한 후 관류하는데 췌장의 혈류역학적 특성상 관류압을 너무 높이지 않도록 한다.

관류액은 타장기에서와 같이 Wisconsin 용액이나 Collin 용액이나 SGF(Silica Gel filtered Plasma) 용액을 사용하여 24시간이상 장기보존이 가능하다¹⁰. 미네소타 대학병원에서는 SGF 용액을 사용하여 최고 38시간이상 보존한 예도 있었다.¹¹ 전반적으로 체외 장기보존시간이 짧을수록 이식 후 장기기능 회복이 좋은 것으로 알려져 있으나 Registry에 의하면 별 영향이 없다고 보고되었다.¹² 아마도 관류액의 종류에 따라 영향을 미치는 것으로 보이는데 현재까지 Wisconsin 용액이 가장 좋은 것으로 알려지고 있다.

3) 수여자 수술

이식췌장을 복강내에 위치하게 하고 장골동맥 및 정맥에 비장동정맥이나 그에 해당되는 동정맥을 신장이식수술에서와 같이 측단문합을 시행한다. 신장이식과 췌장이식을 동시에 시행하는 경우 대부분 신장을 좌측, 췌장을 우측에 이식한다.³

췌장관의 재건술로서 과거의 췌장관 결찰술이나 복강내 개관술은 수술후 합병증으로 인해 최근에 시행치 않고 현재 3가지의 방법으로 대별되는 바 첫째 췌장관-소장문합술은 췌장액을 소장으로 배출시켜서 가장 이상적인 방법이나, 소장절개에 따른 감염이 문제점이다(Fig 4). 1986년 이후 1825예의 췌장이식수술중 175예(9.6%)에서 시행되었는데, 점차 그 이용도가 줄고 있다.

둘째 췌장간에 polymer를 주입하여 췌장관을 매우는 방법은 용액상태의 polymer가 췌장내에 주입된 후 고체화됨으로서 췌장관을 폐색시키는 방법으로 Dubernard¹³가 처음시도한 후 유럽을 중심으로 많이 시행되고 있는 방법이다. polymer로는 neoprene, silicone, prolamine, polyisoprene등이 있으나 그중 prolamine, neoprene이 가장 많이 쓰인다. 이 방법은 타 수술방법에 비해 감염이나 췌장루가 적고 간편한 방법이기도 하나 장기간에 걸쳐 췌장의 기능저하를 야기시키는 문제점이 있다. 현재 311예(17.0%)에서 이 방법이 이용되었다.⁵

마지막으로 췌장관-방광문합술은 신장이식에서와 같은 방법에 해당된다.

1973년 Gliedman이 수여자의 노관을 췌장관에 문합한후 1982년 Sollinger등이 처음으로 췌장관-방광문합술을 시행하였다(Fig 5).^{4,14} 이 방법은 소장절개에 따른 감염이 없고 노배설에 함유되는 췌장효소(amyase)의 측정은 거부반응 및 췌장기능의 변화를 예측하게 하는 잇점이 있다. 이 방법도 췌장액을 소변으로 내보내는 방법이므로 이상적인 방법은 아니나 현재까지 이식장기 생존에 가장 좋은 방법으로 알려져 1986년 이후 1340예(73.4%)에서 시행되었다.⁶

저자들에서도 5예 모두 췌장관 방광문합술을 시행하였다.

이상의 3가지 대표적인 방법 이외에 변형된 방법으로 장문합술과 방광문합술의 장점을 보완한 Groth의 방법이 있고, Calne이 고안한 paratopic 이식방법으로 수여자의 비장동맥과 정맥에 문합술을 시행하나 기술상의 어려움에 비해 큰 장점이 없는 것 같다.

3. 면역억제제

췌장이식 후 거부반응의 빈도는 신장이식에서 보다 크다고 알려진다. 실제로 이식장기생존에 미치는 요인중 가장 큰 요인이 거부반응이므로 수술후 예방적 면역억제제 사용은 필수적이다.

면역억제요법으로 cyclosporine A, imuran 그리고 prednisone의 3가지 약제를 사용하고 최근 antilymphocytic globulin(ALG)를 초기에 사용하며 거부반응의 치료제로서 prednisone을 증량하거나 ALG,

혹은 OKT3를 사용한다.

저자들의 예에서도 3가지 약제에 의한 병합요법을 시행하였다.

4. 이식수술후 환자관리

췌장이식은 이식수술후 합병증이 타장기 이식수술후 보다 많아서 이에 대한 예방의 필요성이 있다. 예방적 항생제 투여와 구강섭취가 어려운 경우 고영양수액법 및 이식췌장내의 동맥 혹은 정맥의 혈전에 대비한 항응고제 사용등이 있다.

거부반응은 조기진단되고 조기치료될수록 가역적인 과정을 밟아 치료율을 높일수 있다. 이식수술후 거부반응의 지표로서 혈당치의 상승이나 C-peptide의 감소, 혈중 amylase의 감소이외에 췌장관 방광문합술이 시행된 환자에서 뇨 amylase 및 뇨산도 측정 그리고 신장이식이 같이 시행된 환자에서 혈중 creatinine치의 측정등이 있다.

실제 혈당치나 C-peptide감소에 앞서 뇨 amylase가 감소되고, 신장이식이 같이 시행된 경우 혈중 creatinine 증가도 혈당 증가나 C-peptide 감소보다 먼저 나타나므로 거부반응의 조기지표로 사용된다. 미네소타 대학병원에서 많이 시행되고 있는 신부전증이 없는 당뇨병환자에서의 췌장단독이식인 경우 췌장관방광문합술은 다른 수술기법에 비해 뇨 amylase 측정을 가능케 함으로서 거부반응의 조기진단과 조기치료로 인해 장기생존이 훨씬 우월하다.^{6,7,8}

IV. 합병증

생체공여자의 수술후 합병증은 미네소타 대학병원에서의 자료에 의하면 55예중 1예에서 제2형의 당뇨병이 발생하였고, 6예에서 수술후 합병증이 발생하였다. 그중 췌장관루 형성이 1예에서 발생하여 재수술을 요하였고 2예에서 비장경색으로 비장절제를 요하였으며 3예에서 복강내 췌장액이 고여 경피천자를 요하였다.⁷

수여자에서의 합병증은 31%(31/99)에서 관찰되었는데 이식췌장 혈관의 혈전증이 9%, 감염이 13%, 기타 췌장루, 췌장염등이 9%로 수술에 따른 합병증이 타장기에 비해 높다. 수술방법에 따른 합병증은 췌장관 폐색술이나 장문합술에 비해 방광문합

술에서 낮는데 이것은 감염의 발생이 적기 때문으로 해석된다.

최근에는 수술방법과 수술전후 관리의 개선으로 합병증이 많이 줄고 있으나 아직도 개선의 여지가 있다고 하겠다.

V. 결 과

췌장이식술후 이식장기 1년 생존률은 70년대 10% 미만이었으나 최근 면역억제제의 개발과 이식기술의 발전, 조직항원 적합성의 고려에 따른 공여자와 수여자의 선택 및 수술전후 환자관리의 개선에 의해 80년대초의 20-40%에서 1988년 이후 70%를 상회하는 성적으로 타장기의 생존률과 유사한 결과를 보이고 있다.⁶

이식장기의 생존에 영향을 미치는 요인을 1986년 이후 수술환자를 대상으로한 자료에 근거하여 살펴보면 수술기법의 차이에 따른 1년 생존률이 췌장관 방광문합술에서 66%, polymer 주입법에서 56%, 소장과의 문합술에서 52%이었다. 신장이식과의 관계에서는 신장과 췌장을 동시에 이식한 경우 69%로 가장 좋고 신장이식술후 췌장이식을 한 경우가 47%, 췌장이식 단독 시행한 경우는 43%이었다.¹¹

신장과 췌장을 동시에 이식한 경우 환자의 1년 생존률은 88%이고 신장의 생존은 81%, 췌장은 69%이었다.¹⁸ 이러한 Registry의 성적과 비교하여 Sollinger등은 신장, 췌장 동시이식에서 환자의 2년 생존율이 90%, 신장이 84%, 췌장이 83%로 우수한 결과를 보고하였다.³

대체로 신장이식에 비해 췌장이식의 장기생존율이 낮으며, 췌장과 신장이식을 동시에 받았을때 췌장이식이 신장이식에 미치는 영향은 거의 없거나 췌장이식후 수반되는 기술상의 합병증으로 인해 장기생존에 약간의 감소가 보고되기도 한다.¹⁹

미네소타 대학병원에서의 357예를 분석한 결과 수술방법과 신장이식 여부 이외에 수여자의 연령이 높을수록(45세이상) 예후가 나쁘고 공여자와 수여자와의 HLA-Dr matching이 예후에 영향을 미치며 최근에 와서 매년 췌장이식 수술예의 증가뿐 아니라 성공율도 증가하여 1년 장기생존률이 80%를 상회한다고 한다.^{9, 12}

췌장이식이 당뇨병성 합병증에 미치는 영향은 췌장이식으로 당대사의 효과적인 조절로 인해 당뇨병에서 야기되는 2차 합병증을 안정화시킨다.^{1, 20, 21}

미네소타 대학병원에서 1978년 이후 1년이상 이식췌장이 기능을 유지하는 환자 35명을 대상으로 조사한 바 수술전 다발성 신경병변이 있었던 환자에서 운동신경의 전도율이나 감각신경의 전도율이 모두 호전되었고 당뇨병성 신병변에 의한 사구체 및 mesangium의 병변이 호전됨이 관찰되었다. 당뇨병성 안병변은 췌장이식후 정상 혈당이 유지됨에도 불구하고 망막병변이 진행되어 36%에서는 변화가 없었고 10%에서 호전이 있었으나 54%에서 시력감퇴가 관찰되었다. 그러나 수술후 3년이 지나면 당뇨병성 망막병변이 안정화됨이 보고되었다.²²

따라서 당뇨병에서의 췌장이식은 당뇨병성 신경 및 신합병증을 호전시키나 안병변은 비가역적이므로 이러한 합병증이 발생되기전 초기에 췌장이식을 시행하는 것이 바람직하다고 사료된다. 또한 성공적인 췌장이식으로 인슐린투여가 필요없게 되어 인슐린 투여에 따른 저혈당증 등의 문제점이 해소된다.

저자들이 체험한 췌장이식 5예에서는 추적기간이 최대 5개월로 그 기간이 짧아 수술결과를 이야기하기는 어려우나 생체간의 부분췌장이식 1예에서 수술후 25일에 이식 췌장의 괴사성 췌장염의 발생으로 췌장적출술이 시행된 경우를 제외하고 모두 혈당이 정상화됨에 따라 인슐린을 사용치 않게 되었다.

그러므로 췌장이식은 수술후 발생하는 합병증의 예방과 효과적인 면역억제제의 개발로 타장기와 같은 좋은 성적이 이뤄지면 인슐린 의존형 당뇨병에서 1차 치료가 되리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Tyden G, Brattstrom C, et al: Long-term metabolic control in recipients of segmental-pancreas grafts with pancreaticoenterostomy or duct obstruction. *Diabetes* 1989;38,94-96.
2. Sutherland DER, Goetz FC, Najarian JS: One hundred pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 1989;200,414-440.
3. Sollinger HW, Stratta RJ, et al: Experience with si-

- multaneous pancreas-kidney transplantation. *Ann Surg* 1988;208,475-483.
4. Sollinger HW, Pirsch JD, et al: Advantages of bladder drainage in pancreas transplantation: A personal view. *Clin Transpl* 1990;4,32-36.
 5. Brooks JR: Presidential address: Where are we with pancreas transplantation? *Surgery* 1989;106,935-945.
 6. Sutherland DER, Moudry-munns KC: International pancreas transplantation registry analysis. *Transpl Proc* 1990;22,571-577.
 7. Sutherland DER, Goetz C, Najarian JS: Pancreas transplantation at the University of Minnesota: Donor and recipient selection, operative and postoperative management, and outcome. *Transpl Proc* 1987;19,63-74.
 8. Sutherland DER, Kendall DM, et al: Pancreas transplantation in non uremic, type I diabetic recipients. *Surgery* 1988;104,453-464.
 9. Viste A, Moudrymunns K, Sutherland DER: Predictive factors for graft functional survival following pancreas transplantation: Results of multivariate statistical analysis at a single institution. *Clin Transpl* 1990;4,210-215.
 10. Abouna GM, Sutherland DER, et al: Preservation of human pancreatic allografts in cold storage for six to 24 hours. *Transpl Proc* 1987;19,2307-2309.
 11. Sutherland DER, Dunn DL, et al: A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 1989;210,274-288.
 12. Morel P, Gillingham KJ, et al: Factors influencing pancreas transplant outcome: Cox proportional hazard regression analysis of a single institution's experience with 357 cases. *Transplant Proc* 1991; 23,1630-1688.
 13. Dubernard JM, Traeger J, et al: A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dog and in human. *Surgery* 1978;84,633-639.
 14. Nghiem DD, Corry RJ: Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg* 1987;153,405-409.
 15. Prieto M, Sutherland DER, et al: Rejection in pancreas transplantation. *Transpl Proc* 1987;19,2348-2351.
 16. Prieto M, Sutherland DER, et al: Pancreas transplant results according to the technique of duct management: Bladder versus enteric drainage. *Surgery* 1987;102,680-691.
 17. Prieto M, Sutherland DER, et al: Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987;43,73-79.
 18. Sutherland DER, Moudrymunns KC, et al: Results of pancreas transplant registry. *Diabetes* 1989;38, 46-54.
 19. Sutherland DER, Moudrymunns KC, Dunn DL, et al: Pancreas transplant outcome in relation to presence or absence of end-stage renal disease, timing of transplant, surgical technique, and donor source. *Diabetes* 1989;38,10-12.
 20. Sutherland DER, Najarian JS, et al: Hormonal and metabolic effects of a pancreatic endocrine graft. *Ann Int Med* 1981;95,537-540.
 21. Van Der Vliet JA, Navarro X, et al: The effect of pancreas transplantation on diabetic polyneuropathy. *Transplantation* 1988;45,368-370.
 22. Ramsay RC, Goetz FC, et al: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med*. 1988;28, Jan. 208-214.