

- Q1.** 糖尿病は感染症全般のリスクに影響するか？
- Q2.** 糖尿病は新型コロナウイルスの感染リスクに影響するか？
- Q3.** 糖尿病は新型コロナウイルス感染症の重症化リスクに影響するか？
- Q4.** 糖尿病患者の血糖コントロールは、新型コロナウイルス感染症の発症または重症化リスクに影響するか？
- Q4-1.** 糖尿病患者の従前の血糖コントロール状態は、新型コロナウイルス感染症の発症または重症化リスクに影響するか？
- Q4-2.** 入院時の高血糖は、新型コロナウイルス感染症の重症化リスクに影響するか？
- Q4-3.** 新型コロナウイルス感染症による高血糖誘発の要因は何か？
- Q4-4.** 新型コロナウイルス感染症の治療に伴う高血糖の要因は何か？
- Q4-5.** 新型コロナウイルス感染症時の高血糖をコントロールすることは予後を改善するか？
- Q5.** 血糖降下薬の種類は新型コロナウイルス感染症の発症または重症化リスクに影響するか？
- Q6.** 糖尿病患者の新型コロナウイルス感染リスクを低減するためにどのような対策が推奨されるか？
- Q7.** シックデイの際に糖尿病の治療をどうするか？

Q1. 糖尿病は感染症全般のリスクに影響するか？

A1.

糖尿病では、骨・関節感染、肺炎、尿路感染、皮膚感染などさまざまな感染症によって受診あるいは入院するリスクが高いことが知られている^{1,2}。糖尿病では、多核好中球の遊走能、接着能、貪食能、殺菌能が低下しており³、特に血糖コントロールの不良な場合に感染症が遷延し、重症化しやすい。市中肺炎で入院した患者の入院時の高血糖が入院中の併発症と死亡のリスクをともに上昇させるとの報告があり、糖尿病の診断がついていなくても入院時の高血糖は入院中の重篤な転帰と相関する⁴⁻⁶。2003年に流行したコロナウイルスによるSARSでは、糖尿病の既往と入院時の高血糖がそれぞれ独立して、重症化と死亡のリスクを上昇させるとの報告がある^{7,8}。2009年に流行した新型(H1N1)インフルエンザでも、糖尿病の既往により入院と重症化のリスクが上昇したと報告されている⁹。まとめると、糖尿病に罹患していることや、血糖コントロールの不良は、細菌感染症の罹患や重症化リスクであり、特定のウイルス感染症でも、重症化のリスクである。

Q2. 糖尿病は新型コロナウイルスの感染リスクに影響するか？

A2.

これまでの報告では、糖尿病と新型コロナウイルス感染リスクの関係に一貫した傾向は認められない。米国糖尿病学会(ADA)は、新型コロナウイルスの感染リスクに対する糖尿病ならびに糖尿病合併症の影響は依然としてはっきりしないとの見解を示しており、その見解に大きな変化はない¹⁰。2020年8月31日に発表されたメタアナリシスの論文で、中国のみならず欧米における新型コロナウイルス感染者における糖尿病の有病率は一般市民における糖尿病の有病率と比べて総じて高くはないことが示されている¹¹。中国からの報告に限定したメタアナリシスでは、感染者の糖尿病有病率は約8-10%であり、患者と同年代(40-59歳)の糖尿病有病率である12.9%¹²よりもむしろ低いことが示されている。イタリアにおいても感染者の糖尿病有病率はコントロール集団の糖尿病有病率と比較して高くないが¹³、マドリード(スペイン)からの報告では感染者の糖尿病有病率の方がやや高いことが示されている(オッズ比:約1.5)¹⁴。米国においては、感染者の糖

尿病有病率が有意に高いという報告もあるが、疫病対策予防センター(CDC)の COVID-19 レスポンスチームの報告では、新型コロナウイルス感染症患者 7,162 人(全年齢対象)の糖尿病有病率は 10.9%であり¹⁵、米国成人における糖尿病有病率は 9.7%よりもやはりわずかに高いという結果になっている¹⁶。2020 年 7 月に発表された論文では、18 の論文を元にメタアナリシスが行われており、14,558 人の感染者の糖尿病有病率が 11.5%であったことが示されているが、糖尿病が感染自体のリスクを有意に増加させるのかどうかについては明確に述べられていない¹⁷。日本からは COVID-19 感染による入院患者 2,638 人に関するデータが報告されている。患者の平均年齢は 56 歳で、合併症を有さない糖尿病の有病率が 14.2%、合併症を有する糖尿病の有病率が 2.5%となっており、国民健康・栄養調査で示されている 50 歳代の糖尿病の有病率が約 12% (男性 17.8%、女性 5.9%)であることを考慮すると、やはり日本においても糖尿病によって感染リスクが増加すると言い切れる状況にないことがわかる¹⁸。以上のように、疫学的には糖尿病による感染リスクの増加は未だ明らかにされてはいないものの、新型コロナウイルス感染症で入院歴のある患者 31 人を対象に新型コロナウイルスの抗体を測定したところ、2型糖尿病患者では抗体陰性例が多かったことが報告されている¹⁹。今後は、疫学的研究、基礎的研究の両面から、糖尿病と新型コロナウイルス感染リスクの関連性をより明らかにしていく必要がある。

Q3. 糖尿病は新型コロナウイルス感染症の重症化リスクに影響するか？

A3.

糖尿病患者が SARS-CoV-2 に感染した場合、糖尿病がその重症化に関連するという報告が続いている^{18,20-28}。中国本土における COVID-19 患者 72,314 名を対象とした研究で、糖尿病を有する患者では全患者に比べて、死亡率が 3 倍高いことが報告されている(7.3% vs 2.3%)²⁰。またイタリアにおいては、全 COVID-19 患者の死亡率が 7.2%と高く、その死亡者数の 35.5%が糖尿病を有していた²¹。1,590 名の COVID-19 患者を対象とした研究においては、年齢および喫煙状況で補正した解析で、糖尿病は ICU 入院・人工呼吸器管理および死亡で構成される複合アウトカム(複合アウトカム)の独立した危険因子であることが示されている(ハザード比 1.59; 95%信頼区間 1.03, 2.45; $p=0.037$)²²。COVID-19 に関連する 33 の研究(16,003 名)のメタ解析からは、糖尿病を有する COVID-19 患者では糖尿病を有さない患者に比べて、COVID-19 の重症化や死亡のリスクが 2 倍程度にまで上昇することが示されている(オッズ比 2.16; 95%信頼区間 1.74, 2.68; $p<0.01$)²³。同様に、Huang らは COVID-19 に関連する 30 の研究(6,452 名)のメタ解析を行い、糖尿病は死亡・重症化および ARDS(急性呼吸窮迫症候群)の相対危険度をそれぞれ 2.12 倍、2.45 倍および 4.64 倍上昇させると報告している²⁴。最近では、イギリス²⁵⁻²⁷あるいはスコットランド²⁸からのコホート研究の報告が続いている。イギリスにおける一般診療で登録された 61,414,470 名を対象にした全人口研究において²⁵、2020 年 3 月 1 日から 5 月 11 日までに COVID-19 で入院中に死亡した 23,698 件を調査し、1 型糖尿病患者は糖尿病のない人に比べて年齢・性別・貧困・民族および地域で調整したオッズ比は 3.51 (95%信頼区間 3.16, 3.90; $p<0.001$)、2 型糖尿病患者では 2.03 (95%信頼区間 1.97, 2.09; $p<0.001$)、その他の糖尿病患者では 2.14 (95%信頼区間 1.69, 2.71; $p<0.001$)と高値であることが示された。イギリスにおける 17,278,392 名の成人を対象にしたコホート研究では²⁶、2020 年 2 月 1 日から 5 月 6 日までの期間で 10,926 件の COVID-19 関連死を調査し、HbA1c 7.5%未満の糖尿病患者では糖尿病ではない人に比べ年齢・性別・BMI・喫煙・貧困および様々な併存疾患で調整したハザード比は 1.31 (95%信頼区間 1.01, 1.26)、HbA1c 7.5%以上ではハザード比は 1.95 (95%信頼区間 1.83, 2.08)であった。またイギリスでの後ろ向きコホート研究では²⁷、2020 年 3 月 1 日から 7 月 27 日までの期間で重症ケアユニット(13,809 名)あるいは集中治療室(5,447 名)に入院した 19,256 名の COVID-19 患者を解析し、2 型糖尿病患者は 2 型糖尿病ではない患者に比べて死亡リスクが上昇することが示された(ハザード比 1.23; 95%信頼区間 1.14, 1.32; $p<0.001$)。さらに 2 型糖尿病による相対死亡リスクは、より若い世代で高くなることが示されている(ハザード比:18-49 歳 1.50、50-64 歳 1.29、65 歳以上 1.18)。スコットランドの全住民(糖尿病患者:5.8%)を対象に、パンデミックの第一波にあたる 2020 年 3 月 1 日から 7 月 31 日までの期間で糖尿病患者に対する COVID-19 のリスクと危険因子を検討したコホート研究においては²⁸、7 月 31 日時点における糖尿病の死亡あるいは集中治療室への入院に対

するオッズ比は 1.395 (95%信頼区間 1.304, 1.494; $p < 0.0001$) であり、さらに 1 型糖尿病では OR 2.396 (95%信頼区間 1.815, 3.163; $p < 0.0001$)、2 型糖尿病では OR 1.369 (95%信頼区間 1.276, 1.468; $p < 0.0001$) であった。

日本では、COVID-19 感染による入院患者 2,638 人に関する検討において¹⁸、入院時併存疾患の割合が示されている。合併症を有さない糖尿病の有病率は、非重症例において 10.3% (非重症患者 1,798 名中 185 名) に対し重症例では 22.5% (重症患者 840 名中 189 名) と、重症例において合併症を有さない糖尿病の有病率が高いことが示されている。さらに入院中に酸素治療あるいは invasive mechanical ventilation/ extracorporeal membrane oxygenation (IMV/ECMO) が必要になった合併症を有さない糖尿病患者の割合は、20.1% (酸素治療が必要になった患者 788 名中 158 名) あるいは 32.9% (IMV/ECMO が必要になった患者 255 名中 74 名) と、酸素治療が必要にならなかった割合 8.7% (酸素治療が必要にならなかった 1,623 名中 142 名) と比べて高かった。また合併症を有する糖尿病においても症例数は少ないものの同様の傾向を示している。

糖尿病が COVID-19 の重症化に関わるメカニズムとして、一般的な高血糖による好中球の遊走能低下や食能の低下に加え、生体内の Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) 発現の変化²⁹、タンパク質転換酵素である Furin の血漿中の増加、T 細胞機能の低下、IL-6 の増加などが関連している可能性が指摘されている³⁰。また糖尿病を有する COVID-19 患者において、炎症マーカーである IL-6 や CRP の上昇に加えて、凝固能の指標である D-ダイマーが増加することが報告されている³¹。

以上より、少なくとも現時点で得られている情報に基づくと、糖尿病は COVID-19 の重症化に影響するという報告が続いており、その可能性は高いと考えられる。また糖尿病患者では心血管疾患や慢性腎臓病、肥満症などが併存していることも多く、COVID-19 の重症化リスクがさらに高まる可能性が高い。今後さらに体系的な前向き研究や調査が行われ、糖尿病が COVID-19 の重症化リスクであるかどうかより明確な答えが出ることに期待したい。

Q4. 糖尿病患者の血糖コントロールは、新型コロナウイルス感染症の発症または重症化リスクに影響するか？

A4. 2020 年 6 月版に比べてエビデンスが増えたため、Q4 をさらに 5 つに細分化した。

Q4-1. 糖尿病患者の従前の血糖コントロール状態は、新型コロナウイルス感染症の発症または重症化リスクに影響するか？

A4-1.

糖尿病患者の従前の血糖コントロールが、新型コロナウイルス感染症の発症に関連するかどうかに関しては、未だに一定の見解が得られていない³²。

入院時の HbA1c 高値は、新型コロナウイルス感染症の重症化、および肺病変の重症度と正相関がある³³。HbA1c 7.0% 以上の糖尿病患者では、7.0% 未満の患者と非糖尿病患者に比して、新型コロナウイルス感染症による肺病変の重症度が高く、死亡率、人工呼吸器装着率、集中治療室入室 (ICU) 率が高い³³。2 型糖尿病であることは、高血圧症や肝機能障害とともに侵襲的治療と重症度の予測因子である³⁴。糖尿病患者は、非糖尿病患者と比べて、重症化率 (34.6% v.s. 14.2%; $p < 0.001$) と ICU 入室率 (37.0% v.s. 26.7%; $p = 0.028$) が高い³⁵。

ニューヨークにおける既知糖尿病患者 1,126 名の解析では、平均 HbA1c 値が 7.5% で、実に 33.1% の患者が死亡に至ったが、HbA1c 値と死亡率との関連 (補正後 OR 1.01, 95% CI: 0.94-1.09) は有意ではなかった³⁶。しかし、既に外来でインスリン治療中の患者であることは、死亡リスクと有意な相関 (補正後 OR 2.30, 95% CI 1.32-4.01) が認められ、長期の糖尿病罹病期間を反映しているインスリン治療、および肥満が死亡率を予測した³⁶。また、BMI 高値はすべての年齢層の新型コロナウイルス感染症の重症化に関連があり、特に高齢者において顕著であった³⁷。未診断の糖尿病患者 (HbA1c 6.5% 以上) と、血糖コントロールの不十分な HbA1c 8.6% 以上の糖尿病患者において、新型コロナウイルス感染症での入院リスクが増加 (各々 HR 2.68, 1.91) し、診断されていない糖尿病患者の高リスクを認識しておく必要がある³⁸。HbA1c 中央値 8.6% である成人 1 型糖尿病患者では、年齢・性別・人種・肥満を調整した後も HbA1c レベルと入院に正相関 (OR 1.42) が認められた³⁹。

2020年2月、英国で一般診療を受けた6千万人あまりのうち、0.4%に1型糖尿病が、4.7%に2型糖尿病が、0.1%にその他の型の糖尿病が認められた。2020年3月1日から5月11日までの期間に、23,698人のCOVID-19関連死亡があり、そのうち2型糖尿病患者は7,434人(31.4%)、1型糖尿病患者は364人(1.5%)、その他の型は69人(0.3%)で、1型糖尿病と2型糖尿病の両方が、COVID-19関連死亡の有意な増加(1型 OR 2.86、2型 OR 1.80)と関連した²⁵。

また英国において、2020年の最初の19週間の週平均死亡者数は、対応する過去3年間の同時期の週平均死亡に対し、1型糖尿病患者で672人(50.9%)、2型糖尿病患者で16,071人(64.3%)上回っていた。2020年2月16日から5月11日までの間に、1型糖尿病264,390人と2型糖尿病2,874,020人のうち、1型1,604人と2型36,291人があらゆる原因で死亡した。これら総死亡のうち、1型464人と2型10,525人がCOVID-19関連死と定義され、1型死亡の62.3%および2型死亡の55.4%に心血管疾患既往または腎機能障害が認められた。男性、高齢、腎機能障害、非白人、社会的貧困、脳卒中既往、心不全既往は、1型糖尿病と2型糖尿病の両方でCOVID-19関連の死亡率の増加と関連した。HbA1cが6.5~7.0%の人と比較して、HbA1cが10.0%以上の患者はCOVID-19関連死亡率が増加(1型糖尿病: HR 2.23、2型糖尿病: HR 1.61)し、2型糖尿病におけるCOVID-19関連の死亡率はHbA1c 7.6~8.9%でHR 1.22、HbA1c 9.0~9.9%で1.36と有意に高かった。BMIとCOVID-19関連死亡率との関係はU字型で、1型および2型糖尿病ではBMI 25.0~29.9と比較して、BMI 20.0未満で各々HR 2.45、2.33、BMI 40.0以上で各々HR 2.33、HR 1.60であった⁴⁰。

新しいプラットフォームとして英国全患者の40%をカバーするOpenSAFELYが作成され、COVID-19関連死亡の要因を調べた報告では、同死亡は男性、高齢、貧困、糖尿病(直近のHbA1cが7.5%以上)、重症喘息、人種などと関連した。非糖尿病患者に比して、COVID-19関連死亡リスクは、HbA1c 7.5%未満の糖尿病患者でHR 1.31(1.01-1.26)、HbA1c 7.5%以上でHR 1.95(1.83-2.08)であった²⁶。

日本のCOVID-19レジストリジャパン(COVIREGI-JP)に参加した227の医療施設にて登録された2,638例を検討した論文では、頻度の高い併存疾患として、高血圧(15%)と合併症のない糖尿病(14.2%)が挙げられ、入院中に酸素吸入、間欠的強制換気(IMV)もしくは体外式膜型人工肺(ECMO)管理された患者は、基礎疾患として心血管疾患、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺疾患、および肥満を有する患者が多かった¹⁸。以上のような報告から、糖尿病患者の従前の血糖コントロール状態は、新型コロナウイルス感染症の重症化リスクに影響することが示されている。

重症化する要因としては、糖毒性、炎症による血管内皮障害、酸化ストレスや炎症性サイトカインによる血栓傾向などが考えられる³²。高血糖は、酸化ストレス亢進を介してトロンビン生成を増加させ、高血糖による糖化反応はアンチトロンビンIIIとヘパリンコファクターIIの両者の機能を低下させ、結果として凝固促進、抗凝固線溶系不均衡のために血栓形成促進状態を引き起こすとされる⁴¹。

Q4-2. 入院時の高血糖は、新型コロナウイルス感染症の重症化リスクに影響するか？

A4-2.

入院時の高血糖は、新型コロナウイルス感染症の肺病変の重症度と正相関がある³³。ICU入室患者では、入院時の高血糖(250mg/dL以上)が正常血糖群(140 mg/dL未満)と比較して、死亡率増加(HR 3.14)に関連し、非ICU患者では入院2~3日目の高血糖(250mg/dL以上)が死亡率増加(HR 7.17)と関連した⁴²。血糖値70 mg/dL未満の低血糖も、死亡率増加(HR 2.2)に関連があった⁴²。ICU入院中の平均血糖値140 mg/dLを境に高血糖群と正常血糖群を分けた研究では、高血糖群で死亡率(31.4% v.s. 16.6%. p=0.001)と人工呼吸器装着率(50.0% v.s. 37.2%. p=0.004)が高かった⁴³。既知糖尿病患者の入院第一週における空腹時血糖値が180 mg/dLを超える場合には、重症化リスクが悪化(Risk ratio: RR 2.09)したが、この報告ではHbA1c高値や平均血糖値は重症化に関連しなかった⁴⁴。一方で、入院第一週に平均血糖値が高かった患者はより高齢であり、併存疾患、異常検査値、長期入院、費用の増加、重症肺炎、ARDS、および死亡のリスクが高く⁴⁵、中でも血糖変動の大きい患者では、特にARDS(HR1.97)および死亡率増加(HR 2.73)のリスクが高いと報告されている⁴⁵。既知糖尿病患者の入院時空腹時血糖値は、非糖尿病患者のそれよりも高く(230.22 mg/dL v.s. 116.46 mg/dL)、好中球数増多、Dダイマー高値、リンパ球低値、アルブミン低値を示し、入院時空腹時血糖値

が 200 mg/dL 以上は、28 日死亡率の予測因子 (HR 1.90)であった⁴⁶。複数の報告で、入院直後に測定された高血糖と入院翌日の空腹時高血糖のいずれもが、新型コロナウイルス感染症の重症化に関連し、また既知の糖尿病がなく入院時高血糖 (140 mg/dL 以上)を示した群で、正常血糖群に比して死亡率 (HR 2.20)が高かった⁴⁷。これは、新型コロナウイルス感染症が非糖尿病患者にも高血糖を誘発しうること、また高血糖に馴化されていない状態での急性高血糖が予後悪化をもたらす何らかのメカニズムがあることを示唆する。武漢の多施設研究では、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上の場合と 110~125 mg/dL の場合、109 mg/dL 未満の患者に比して、28 日間の院内合併症の OR は、各々 3.99 もしくは 2.61 であった⁴⁸。インスリン抵抗性のマーカーとして、中性脂肪Xグルコース指数 (TyG)が提案されており、新型コロナウイルスに感染した 2 型糖尿病患者を軽症 89 例と重症 62 例に分類した研究では、軽症に比して重症例で TyG インデックス値 (8.7 v.s. 9.2. $p < 0.001$)が有意に高値であった⁴⁹。

Q4-3. 新型コロナウイルス感染症による高血糖誘発の要因は何か？

A4-3.

非糖尿病患者においても、新型コロナウイルス感染時に高血糖を示すことがあり、重症度 (HR 1.837)および死亡率増加 (HR 2.822)と関連する⁵⁰。新型コロナウイルスは、ヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)受容体を介して、細胞に取り込まれる。2 型糖尿病患者の膵β細胞には、ACE2, FURIN および膜貫通型セリンプロテアーゼ 2 (TMPRSS2)が発現しており、FURIN と TMPRSS2 が新型コロナウイルスの S タンパク質を連続的に切断することで、ウイルスと ACE2 との結合を促進し、膵β細胞内に侵入した新型コロナウイルスが、ATP 産生抑制、サイトカイン発現亢進、酸化ストレス・小胞体ストレス亢進などのメカニズムによりインスリン生合成障害をもたらす⁵¹。高血糖により糖化された ACE2 および新型コロナウイルスの S タンパク質は、それらの結合をさらに促進する可能性がある⁵¹。

また末梢組織においては、新型コロナウイルス感染症によってもたらされる炎症性サイトカイン発現・分泌亢進、レニンアンジオテンシンアルドステロン系の亢進によるインスリン抵抗性の増強も関連する⁵¹。ヒト単球内では、高血糖が直接的に新型コロナウイルスの複製を促進し、ミトコンドリア活性酸素種や hypoxia inducible factor-1 α 発現を亢進させ、さらに炎症性形質を増強する³²。また、症例数は少ないが、新型コロナウイルス感染症発症時に、同時に新規 1 型糖尿病性ケトアシドーシス発症した例や、新型コロナウイルス感染症から回復して数週間後に、新規 1 型糖尿病を発症した例も報告されている³²。新型コロナウイルス感染症は、新規糖尿病発症を促す可能性が示唆されているが、その表現型は 1 型が多いのか、2 型が主なのか、あるいは新しい COVID-19 に特異的な糖尿病病態なのか、さらには長期的にも糖尿病発症リスクとなるのか、などに関しては不明である⁵²。

Q4-4. 新型コロナウイルス感染症の治療に伴う高血糖の要因は何か？

A4-4.

高血糖のリスクはステロイドの使用 (OR 1.521)で有意に増加する⁴³。プロテアーゼ阻害薬(ロピナビル、リトナビルなど)も高血糖を誘発しうる一方、メシル酸カモスタット、クロロキン、IL-6 受容体阻害薬、IL-1 受容体阻害薬、JAK1/2 阻害薬、ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬、TNF 阻害薬などは血糖値を低下させる可能性があり、IL-1 β 阻害薬は血糖値に影響しないとされる³²。RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬(レムデシビル)に関しては、血糖値やインスリン抵抗性を改善するとの報告がある一方で、両者に影響しないとする報告もある³²。

Q4-5. 新型コロナウイルス感染症時の高血糖をコントロールすることは予後を改善するか？

A4-5.

血糖コントロールが新型コロナウイルス感染症のアウトカムを改善するか、あるいはどの程度の血糖レベルを目標に管理すべきかに関する報告は限定的であるが、すべての患者において高血糖を把握し、良好な血糖コントロールを実現することは重要である⁴⁷。810 例の 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを後ろ向きに検討した報告では、入院中の血糖値が 180 mg/dL 以上であった群 (平均 HbA1c 8.1%)では、70~180 mg/dL 以内に管理されていた群 (平均 HbA1c 7.3%)に

比べて、種々の重症化マーカーが高値であった⁵³。複数の交絡因子を調整した後でも、血糖値が十分に管理されていない群では、重症度と死亡率の有意な増加が観察された⁵⁴。

Q5. 血糖降下薬の種類は新型コロナウイルス感染症の発症または重症化リスクに影響するか？

A5.

2021年2月現在、特定の血糖降下薬と新型コロナウイルス感染症(COVID-19)発症または重症化リスクとの明らかな因果関係は不明だが、複数の観察研究が報告されている。結果の解釈には注意が必要で、報告される国のCOVID-19発生率や医療体制などを含めて、各薬剤が使用される背景因子の影響を否定できない。現時点では、COVID-19未発症時の予防を目的とする特定の血糖降下薬の使用または中止に関して、コンセンサスの得られた推奨はない。

<インスリン>COVID-19により入院した糖尿病患者の予後について、入院前にインスリンを使用していた場合死亡リスクが高いとの結果が報告されている⁵⁵⁻⁵⁷。高リスク群と考えられるが、傾向スコアマッチングなどの調整により関連が消失した報告もあり^{58,59}、合併症や併存疾患などインスリンを必要とした背景要因による影響の可能性が想定される。

COVID-19加療中のインスリン持続投与による血糖管理が良好な予後と関連したとの報告がある⁶⁰。

<メトホルミン>メトホルミンを服用している患者でCOVID-19感染リスクが低い可能性が報告されているが、一貫していない^{61,62}。COVID-19患者内の比較において、メトホルミン使用者で死亡が有意に少ないとの報告がある^{55,63}。一方で、傾向スコアマッチングで関連が消失した報告もある^{59,61,62}。全体では有意でないが、女性においてのみ有意に良好とする保険データベース研究の報告がある⁶⁴。

<DPP-4阻害薬>COVID-19による入院時にDPP-4阻害薬を使用していた場合死亡が少なく⁵⁷、入院後にアドオンした場合予後良好⁶⁵とする報告がある一方で、差を認めないとする報告がある⁶⁶。背景因子の調整により有意な関係が消失したとの報告がある⁶⁷。

MERS-CoVと異なり⁶⁸、現時点でDPP-4が直接SARS-CoV-2の受容体として作用するエビデンスはない^{69,70}。

<SGLT2阻害薬>DPP-4阻害薬と比較して、COVID-19罹患率に差を認めないとの報告がある⁷¹。

Q6. 糖尿病患者の新型コロナウイルス感染リスクを低減するためにどのような対策が推奨されるか？

A6.

糖尿病患者は、非糖尿病患者と同様に感染リスクを低減するため、手指衛生、目口鼻の防護、他人との距離を保つことが、非常に重要となる⁷²。SARS-CoV-2は飛沫感染と考えられているが、手指に付着したウイルスは、目口鼻を介して感染する可能性がある。そして手洗いは病原体を機械的に除去し、適正な濃度の擦り込み式アルコール製剤の使用はSARS-CoV-2を不活性化する⁷³。海外のメタ解析では、1メートル以上の距離を置くことやマスクの着用、目の保護が、ヒト間のSARS-CoV-2感染の予防に寄与することが報告されている⁷⁴。厚生労働省では、SARS-CoV-2を想定した「新しい生活様式」を提唱し、一人ひとりの基本的感染対策として、密集、密閉、密接の「3密」を避けるための身体的距離の確保、マスクの着用、手洗いを推奨している⁷⁵。緊急事態宣言下では、感染拡大防止のために不要不急の外出や移動の自粛が必要となる⁷⁶。しかし必要以上の外出自粛は、普段の活動量や運動量を減少させ、これまでの食習慣を変化させる可能性がある。よって体重増加や高血糖を防止するため、積極的な活動を心掛け、食事の摂り方に十分に注意する必要がある。また外出自粛を理由に糖尿病患者が医療機関への受診を極端に控えることは、血糖コントロールや病状の悪化につながる可能性があるため、個々の糖尿病患者の状態に応じて適切な間隔での受診が必要である。SARS-CoV-2に対するワクチンの普及は感染拡大防止において重要である。世界でRNAワクチンを中心とした多くの種類のワクチンの開発が進んでおり、海外で行われた臨床試験においてワクチンの高い有効率が報告されている^{77,78}。ワクチンは、罹患していない健常人や糖尿病をはじめとする基礎疾患を有する患者に接種されることから、高い安全性が求められる。さらに接

種後の副反応の出現にも十分に注意する必要がある。ワクチン接種を判断する際には、ワクチンに関する有効性や安全性を正しく理解することが必要ではあるが、感染拡大が進む中で期待は極めて大きい⁷⁹。

Q7. シックデイの際に糖尿病の治療をどうするか？

A7.

シックデイ

糖尿病患者が、感染症などによる発熱、下痢、嘔吐や食欲不振のために食事が摂れない状態をシックデイと呼ぶ⁸⁰。新型コロナウイルス感染症もシックデイの原因となり、急性のストレスにより糖質コルチコイドやカテコラミンなどのインスリン拮抗ホルモンの分泌増加を誘導し、高血糖や血糖変動を増大する⁸¹。新型コロナウイルス感染症によるシックデイの際に適切な対処が行われなければ、糖尿病ケトアシドーシス(DKA)、高浸透圧高血糖状態(HHS)、低血糖などの急性糖代謝失調に陥り、敗血症や呼吸循環不全などの重篤な状態となる場合がある。

シックデイルール

新型コロナウイルス感染によるシックデイも通常のシックデイと同様に、家庭での対応の基本である「シックデイルール」を守ることで、DKA、HHS、低血糖などの発症予防に努める。シックデイルールには①安静と保温につとめる、②スープなどで十分に水分を摂り、口当たりがよく、消化しやすいお粥やうどんなどで炭水化物を摂取する、③インスリンは自己判断で中断しない、④経口薬を使用している患者は、服用量の調整が必要な場合がある、⑤可能ならこまめに血糖自己測定をして、血糖値と病気の状態を確認する、などが挙げられる⁸²。また、シックデイの際の糖尿病薬については、病状に応じた調整が必要となることから、かかりつけ医と事前に相談しておく必要がある。

以下の場合、速やかに医療機関を受診すべきである⁸⁰。

- ① 発熱、消化器症状が強い時
- ② 24時間にわたって経口摂取ができない/著しく少ないとき
- ③ 血糖値 350 mg/dL 以上の持続、血中ケトン体高値、尿中ケトン体強陽性のとき
- ④ 意識状態に悪化がみられるとき

COVID-19 感染症によるシックデイの際の糖尿病治療薬の調整

現状では、新型コロナウイルス感染によるシックデイでも、通常のシックデイと同様の糖尿病治療戦略を立てるべきと考えられる。無症候性から中等度の新型コロナウイルス感染症でも飲食が十分可能な場合は、通常通りの糖尿病薬の服用を継続する。自己判断での内服、注射を中断しないように指導する。シックデイの際は、血糖コントロール、循環動態(脱水および溢水)、栄養状態、腎機能、低血糖リスクなど多くの要素を考慮し、治療薬の変更、中止、減量を検討する必要があるため⁸³、シックデイの際に医療機関に速やかに相談できる体制を確立しておくことが肝要である。以下、各糖尿病治療薬のシックデイの際の使用についてまとめる。

インスリン:シックデイで安全に血糖管理を行うにあたり、各種糖尿病治療薬のうちインスリンが最良の治療法である。基礎インスリンと食事量に応じた超速効型もしくは速効型インスリンの頻回注射もしくは持続静脈注射による管理を行う。

COVID-19 感染症による入院患者において、血糖コントロール不良の者の予後が悪いことが報告されており⁵³、重症者での血糖管理は血糖 140-180 mg/dL 程度を目標とする^{84,85}。

ビグアナイド薬:いくつかの観察研究およびそのメタ解析において、メトホルミン使用者は非使用者より死亡リスクが低い可能性が指摘されており⁸⁶、メトホルミンの抗炎症効果の関与が想定されている。しかしながら、ビグアナイドには乳酸アシド

ーシスのリスクがあるため、呼吸循環不全や血栓症、急性腎障害のリスクの高い COVID-19 感染症では特に注意が必要であり^{87,88}、日本糖尿病学会のリコメンデーションに従い、中止する⁸⁹。

チアゾリジン薬: 体液貯留により新型コロナウイルス感染症による呼吸不全の増悪を起こす危険性があるため中止する。特に心不全や重篤な肝障害を合併する COVID-19 患者での使用は禁忌である。

α-グルコシダーゼ阻害薬: 食事摂取不良の場合は効果が期待できない。消化器症状が強い場合は、中止する。

SGLT2 阻害薬: 正常血糖アシドーシス、脱水のリスクがあるため、呼吸循環不全や血栓症、急性腎障害のリスクの高い新型コロナウイルス感染症では特に注意が必要であり⁸⁶、日本糖尿病学会のリコメンデーションに従い、中止する⁹⁰。

DPP-4 阻害薬: 比較的安全に使用可能と考えられるが⁹¹、重症の新型コロナウイルス感染症の場合はインスリン治療への切り替えを考慮する。

GLP-1 受容体作動薬: シックデイによる消化器症状を悪化させ、脱水や腎機能低下を起こす可能性がある。さらに、皮下からの薬物吸収の動態に変化が起こる可能性があるため、一時的に中止する。

SU 薬: シックデイによる経口摂取不良による低血糖リスクがあり、減量、中止もしくはインスリン治療への切り替えを検討する。また新型コロナウイルスに対する治療薬の中には塩酸クロロキンのような低血糖リスクのある薬剤も含まれるため、使用の際には低血糖への格別な配慮が必要である。

グリニド薬: SU 薬と同様シックデイによる経口摂取不良による低血糖リスクがあり、減量、中止もしくはインスリン治療への切り替えを検討する。

配合薬: 含有成分に応じて、中止およびインスリン治療への変更を検討する。

参考文献

- 1 Carey, I. M. *et al.* Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care* **41**, 513-521, doi:10.2337/dc17-2131 (2018).
- 2 Abu-Ashour, W. *et al.* The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Diabetes Res Care* **5**, e000336, doi:10.1136/bmjdr-2016-000336 (2017).
- 3 Casqueiro, J., Casqueiro, J. & Alves, C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* **16 Suppl 1**, S27-36, doi:10.4103/2230-8210.94253 (2012).
- 4 Kornum, J. B. *et al.* Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care* **30**, 2251-2257, doi:10.2337/dc06-2417 (2007).
- 5 McAlister, F. A. *et al.* The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* **28**, 810-815, doi:10.2337/diacare.28.4.810 (2005).
- 6 Lepper, P. M. *et al.* Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* **344**, e3397, doi:10.1136/bmj.e3397 (2012).

- 7 Yang, J. K. *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* **23**, 623-628, doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x (2006).
- 8 Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J. & Guo, L. M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* **47**, 193-199, doi:10.1007/s00592-009-0109-4 (2010).
- 9 Allard, R., Leclerc, P., Tremblay, C. & Tannenbaum, T. N. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* **33**, 1491-1493, doi:10.2337/dc09-2215 (2010).
- 10 Selvin, E. & Juraschek, S. P. Diabetes Epidemiology in the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care* **43**, 1690-1694, doi:10.2337/dc20-1295 (2020).
- 11 Pugliese, G., Vitale, M., Resi, V. & Orsi, E. Is diabetes mellitus a risk factor for COroNaVirus Disease 19 (COVID-19)? *Acta Diabetol* **57**, 1275-1285, doi:10.1007/s00592-020-01586-6 (2020).
- 12 Wang, L. *et al.* Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA* **317**, 2515-2523, doi:10.1001/jama.2017.7596 (2017).
- 13 Fadini, G. P., Morieri, M. L., Longato, E. & Avogaro, A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* **43**, 867-869, doi:10.1007/s40618-020-01236-2 (2020).
- 14 de Abajo, F. J. *et al.* Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* **395**, 1705-1714, doi:10.1016/S0140-6736(20)31030-8 (2020).
- 15 CDC Covid- Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**, 382-386, doi:10.15585/mmwr.mm6913e2 (2020).
- 16 Xu, G. *et al.* Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ* **362**, k1497, doi:10.1136/bmj.k1497 (2018).
- 17 Singh, A. K. *et al.* Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* **22**, 1915-1924, doi:10.1111/dom.14124 (2020).
- 18 Matsunaga, N. *et al.* Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan: Report of the COVID-19 REGISTRY JAPAN. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciaa1470 (2020).
- 19 Pal, R. *et al.* Impaired anti-SARS-CoV-2 antibody response in non-severe COVID-19 patients with diabetes mellitus: A preliminary report. *Diabetes Metab Syndr* **15**, 193-196, doi:10.1016/j.dsx.2020.12.035 (2020).
- 20 Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **323**, 1239-1242, doi:10.1001/jama.2020.2648 (2020).
- 21 Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* **323**, 1775-1776, doi:10.1001/jama.2020.4683 (2020).
- 22 Guan, W. J. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* **55**, 2000547, doi:10.1183/13993003.00547-2020 (2020).
- 23 Kumar, A. *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* **14**, 535-545, doi:10.1016/j.dsx.2020.04.044 (2020).
- 24 Huang, I., Lim, M. A. & Pranata, R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* **14**, 395-403, doi:10.1016/j.dsx.2020.04.018 (2020).

- 25 Barron, E. *et al.* Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-
population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**, 813-822, doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2 (2020).
- 26 Williamson, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **584**, 430-
436, doi:10.1038/s41586-020-2521-4 (2020).
- 27 Dennis, J. M. *et al.* Type 2 Diabetes and COVID-19-Related Mortality in the Critical Care Setting: A National
Cohort Study in England, March-July 2020. *Diabetes Care* **44**, 50-57, doi:10.2337/dc20-1444 (2021).
- 28 McGurnaghan, S. J. *et al.* Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of
the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**, 82-93, doi:10.1016/S2213-8587(20)30405-8
(2021).
- 29 Bornstein, S. R. *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19.
Lancet Diabetes Endocrinol **8**, 546-550, doi:10.1016/S2213-8587(20)30152-2 (2020).
- 30 Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A. & Misra, A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis
and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* **14**, 303-310, doi:10.1016/j.dsx.2020.04.004 (2020).
- 31 Guo, W. *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*,
e3319, doi:10.1002/dmrr.3319 (2020).
- 32 Lim, S., Bae, J. H., Kwon, H. S. & Nauck, M. A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to
clinical management. *Nature reviews. Endocrinology* **17**, 11-30, doi:10.1038/s41574-020-00435-4 (2021).
- 33 Lu, X. *et al.* Glycemic status affects the severity of coronavirus disease 2019 in patients with diabetes mellitus: an
observational study of CT radiological manifestations using an artificial intelligence algorithm. *Acta Diabetol*,
doi:10.1007/s00592-020-01654-x (2021).
- 34 Xu, M., Yang, W., Huang, T. & Zhou, J. Diabetic patients with COVID-19 need more attention and better glycemic
control. *World J Diabetes* **11**, 644-653, doi:10.4239/wjd.v11.i12.644 (2020).
- 35 Sardu, C., Gargiulo, G., Esposito, G., Paolisso, G. & Marfella, R. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes
in patients affected by Covid-19. *Cardiovascular diabetology* **19**, 76, doi:10.1186/s12933-020-01047-y (2020).
- 36 Agarwal, S., Schechter, C., Southern, W., Crandall, J. P. & Tomer, Y. Preadmission Diabetes-Specific Risk Factors
for Mortality in Hospitalized Patients With Diabetes and Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care* **43**, 2339-2344,
doi:10.2337/dc20-1543 (2020).
- 37 Malik, V. S., Ravindra, K., Attri, S. V., Bhadada, S. K. & Singh, M. Higher body mass index is an important risk
factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* **27**, 42115-42123,
doi:10.1007/s11356-020-10132-4 (2020).
- 38 Hamer, M., Gale, C. R. & Batty, G. D. Diabetes, glycaemic control, and risk of COVID-19 hospitalisation:
Population-based, prospective cohort study. *Metabolism* **112**, 154344, doi:10.1016/j.metabol.2020.154344 (2020).
- 39 O'Malley, G. *et al.* COVID-19 Hospitalization in Adults with Type 1 Diabetes: Results from the T1D Exchange
Multicenter Surveillance Study. *J Clin Endocrinol Metab* **106**, e936-e942, doi:10.1210/clinem/dgaa825 (2021).
- 40 Holman, N. *et al.* Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in
England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**, 823-833, doi:10.1016/S2213-
8587(20)30271-0 (2020).
- 41 Ceriello, A. Diabetes, D-dimer and COVID-19: The possible role of glucose control. *Diabetes Metab Syndr* **14**,
1987, doi:10.1016/j.dsx.2020.10.011 (2020).
- 42 Klonoff, D. C. *et al.* Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in
Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes Care* **44**,
578-585, doi:10.2337/dc20-1857 (2021).

- 43 Saand, A. R. *et al.* Does inpatient hyperglycemia predict a worse outcome in COVID-19 intensive care unit patients? *J Diabetes* **13**, 253-260, doi:10.1111/1753-0407.13137 (2021).
- 44 Ling, P., Luo, S., Zheng, X., Cai, G. & Weng, J. Elevated fasting blood glucose within the first week of hospitalization was associated with progression to severe illness of COVID-19 in patients with preexisting diabetes: A multicenter observational study. *J Diabetes* **13**, 89-93, doi:10.1111/1753-0407.13121 (2021).
- 45 Chen, L. *et al.* Association of Early-Phase In-Hospital Glycemic Fluctuation With Mortality in Adult Patients With Coronavirus Disease 2019. *Diabetes Care*, doi:10.2337/dc20-0780 (2021).
- 46 Yang, P. *et al.* Admission fasting plasma glucose is an independent risk factor for 28-day mortality in patients with COVID-19. *J Med Virol* **93**, 2168-2176, doi:10.1002/jmv.26608 (2021).
- 47 Singh, A. K. & Singh, R. At-admission hyperglycemia is consistently associated with poor prognosis and early intervention can improve outcomes in patients with COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* **14**, 1641-1644, doi:10.1016/j.dsx.2020.08.034 (2020).
- 48 Wang, S. *et al.* Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia* **63**, 2102-2111, doi:10.1007/s00125-020-05209-1 (2020).
- 49 Ren, H. *et al.* Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovascular diabetology* **19**, 58, doi:10.1186/s12933-020-01035-2 (2020).
- 50 Sachdeva, S. *et al.* Admission Hyperglycemia in Non-diabetics Predicts Mortality and Disease Severity in COVID-19: a Pooled Analysis and Meta-summary of Literature. *SN Compr Clin Med*, 1-6, doi:10.1007/s42399-020-00575-8 (2020).
- 51 Liao, Y. H., Zheng, J. Q., Zheng, C. M., Lu, K. C. & Chao, Y. C. Novel Molecular Evidence Related to COVID-19 in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med* **9**, doi:10.3390/jcm9123962 (2020).
- 52 Rubino, F. *et al.* New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 789-790, doi:10.1056/NEJMc2018688 (2020).
- 53 Zhu, L. *et al.* Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* **31**, 1068-1077 e1063, doi:10.1016/j.cmet.2020.04.021 (2020).
- 54 Singh, A. K. & Singh, R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr* **14**, 725-727, doi:10.1016/j.dsx.2020.05.037 (2020).
- 55 Wargny, M. *et al.* Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*, doi:10.1007/s00125-020-05351-w (2021).
- 56 Chen, Y. *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* **43**, 1399-1407, doi:10.2337/dc20-0660 (2020).
- 57 Mirani, M. *et al.* Impact of Comorbidities and Glycemia at Admission and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Case Series From an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* **43**, 3042-3049, doi:10.2337/dc20-1340 (2020).
- 58 Cariou, B. *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* **63**, 1500-1515, doi:10.1007/s00125-020-05180-x (2020).
- 59 Perez-Belmonte, L. M. *et al.* Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med* **18**, 359, doi:10.1186/s12916-020-01832-2 (2020).
- 60 Sardu, C. *et al.* Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care* **43**, 1408-1415, doi:10.2337/dc20-0723 (2020).

- 61 Wang, J. *et al.* Association of metformin with susceptibility to COVID-19 in people with Type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, doi:10.1210/clinem/dgab067 (2021).
- 62 Oh, T. K. & Song, I. A. Metformin use and risk of COVID-19 among patients with type II diabetes mellitus: an NHIS-COVID-19 database cohort study. *Acta Diabetol*, doi:10.1007/s00592-020-01666-7 (2021).
- 63 Crouse, A. B. *et al.* Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* **11**, 600439, doi:10.3389/fendo.2020.600439 (2020).
- 64 Bramante, C. T. *et al.* Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. *Lancet Healthy Longev* **2**, e34-e41, doi:10.1016/S2666-7568(20)30033-7 (2021).
- 65 Solerte, S. B. *et al.* Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care* **43**, 2999-3006, doi:10.2337/dc20-1521 (2020).
- 66 Roussel, R. *et al.* Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study. *Diabetes, obesity & metabolism*, doi:10.1111/dom.14324 (2021).
- 67 Noh, Y. *et al.* Association Between DPP-4 Inhibitors and COVID-19 Related Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, doi:10.2337/dc20-1824 (2021).
- 68 Raj, V. S. *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* **495**, 251-254, doi:10.1038/nature12005 (2013).
- 69 Drucker, D. J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev* **41**, doi:10.1210/endrev/bnaa011 (2020).
- 70 Pitocco, D. *et al.* SARS-CoV-2 and DPP4 inhibition: Is it time to pray for Janus Bifrons? *Diabetes Res Clin Pract* **163**, 108162, doi:10.1016/j.diabres.2020.108162 (2020).
- 71 Sainsbury, C. *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and susceptibility to COVID-19: A population-based retrospective cohort study. *Diabetes, obesity & metabolism* **23**, 263-269, doi:10.1111/dom.14203 (2021).
- 72 World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public*, <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>> (2021年2月23日確認)
- 73 Kratzel, A. *et al.* Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols. *Emerg Infect Dis* **26**, doi:10.3201/eid2607.200915 (2020).
- 74 Chu, D. K. *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9 (2020).
- 75 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症について, <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html> (2021年2月23日確認)
- 76 内閣官房. 新型コロナウイルス感染症対策, <<https://corona.go.jp/emergency/>> (2021年2月23日確認)
- 77 Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **383**, 2603-2615, doi:10.1056/NEJMoa2034577 (2020).
- 78 Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* **384**, 403-416, doi:10.1056/NEJMoa2035389 (2021).
- 79 日本感染症学会. COVID-19 ワクチンに関する提言, <https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=43> (2021年2月23日確認)
- 80 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. (南江堂, 2019).

- 81 Wang, A., Zhao, W., Xu, Z. & Gu, J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* **162**, 108118, doi:10.1016/j.diabres.2020.108118 (2020).
- 82 国立国際医療研究センター糖尿病情報センター. シックデイ, <<http://dmic.ncgm.go.jp/general/about-dm/040/060/06.html>> (2021年2月23日確認)
- 83 Katulanda, P. *et al.* Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* **63**, 1440-1452, doi:10.1007/s00125-020-05164-x (2020).
- 84 NICE-SUGAR Study Investigators *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* **360**, 1283-1297, doi:10.1056/NEJMoa0810625 (2009).
- 85 Bogun, M. & Inzucchi, S. E. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther* **35**, 724-733, doi:10.1016/j.clinthera.2013.04.008 (2013).
- 86 Scheen, A. J. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* **46**, 423-426, doi:10.1016/j.diabet.2020.07.006 (2020).
- 87 Bikdeli, B. *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* **75**, 2950-2973, doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031 (2020).
- 88 Batlle, D. *et al.* Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* **31**, 1380-1383, doi:10.1681/ASN.2020040419 (2020).
- 89 ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会. メトホルミンの適正使用に関する *Recommendation*, <http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_metformin.pdf> (2021年2月23日確認)
- 90 Committee on the Proper Use of SGLT2 Inhibitors. Recommendations on the proper use of SGLT2 inhibitors *Diabetol Int* **11**, 1-5, doi:10.1007/s13340-019-00415-8 (2020).
- 91 Mirzaei, F. *et al.* Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes*, doi:10.1016/j.pcd.2021.01.002 (2021).