

## 1. はじめに

COVID-19 の予後因子としての糖尿病の関与について重要な論文を紹介する。なお今回 1 編の総説<sup>1)</sup>と 2 編の原著論文<sup>2,3)</sup>を紹介するとともに、当院で経験した COVID-19 症例について糖尿病合併と疾患の予後との関連を示したい。

## 2. 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 感染が糖尿病患者の予後悪化に関連する因子<sup>1)</sup>

Apicella らの論文はこのテーマに関する重要な review でありこの review に含まれる図 (図 1) が SARS-CoV-2 感染と糖尿病との関連を分かりやすく示している。感染者の予後に関する当初の報告は、主に 2 型糖尿病症例に関するものであったが、最近では 1 型糖尿病症例も COVID-19 罹患の高いリスクであることが示されている。糖尿病患者の予後悪化の理由としては、多因子である可能性が高く、糖尿病が症候群であるという性質を反映している。年齢、性別、民族性、高血圧や心血管疾患などの併存疾患、肥満、炎症誘発性および凝固促進状態、などは全て予後不良因子である。血糖低下薬と抗ウイルス剤治療により、リスクを軽減する可能性はあるものの、両者の使用に対する制限と COVID-19 治療との潜在的な相互作用についても注意深く評価する必要がある。最後に、SARS-CoV-2 は膵臓の  $\beta$  細胞に感染することから、 $\beta$  細胞機能への影響が、糖尿病患者において悪化要因となり急性代謝合併症を引き起こす可能性がある。また  $\beta$  細胞機能に対するこれらの影響は糖尿病性ケトアシドーシスを引き起こす可能性がある (図 1)。

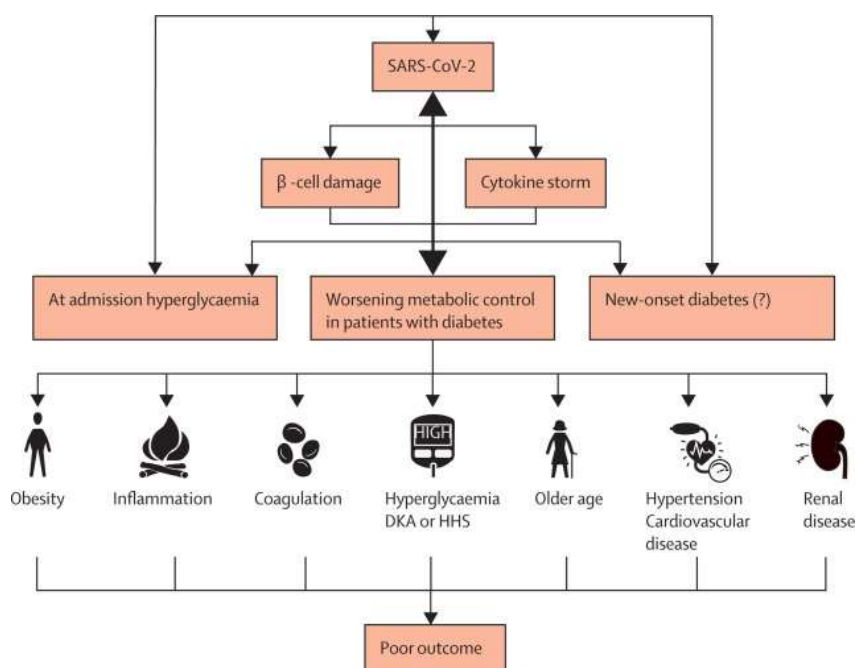


図 1 SARS-CoV-2 感染と糖尿病患者に予後悪化をもたらす要因<sup>1)</sup>

### 3. 血糖値が COVID-19 の予後に影響<sup>2)</sup>

2 型糖尿病は、COVID-19 の主要な併存疾患である。ただし COVID-19 において、血糖コントロールの良否と、必要な医学的介入の程度、および 2 型糖尿病患者の死亡率については不明確な部分が多い。Zhu らは、中国湖北省において COVID-19 の 7,337 例の後方視的多施設共同研究を実施した。うち 952 人が 2 型糖尿病の既往歴があった。結果として、2 型糖尿病の被験者は医学的介入がより多く必要であることが示され、また死亡率が有意に高いこと（7.8%対 2.7%；調整されたハザード比[HR]、1.49）、および非糖尿病患者よりも多臓器障害の多いことが示された。さらに、十分に血糖値が管理されている症例（3.9～10.0 mmol/L 以内の血糖変動）は、血糖値の管理が不十分な症例（血糖変動の上限が 10.0 mmol/L を超える）と比較して、入院中の死亡率が明らかに低いこと（調整された HR、0.14）と関連していた（図 2）。これらの知見により、血糖コントロールを良好にすることで、2 型糖尿病患者に発症した COVID-19 の予後がよくなるという臨床的エビデンスが明らかとなった。

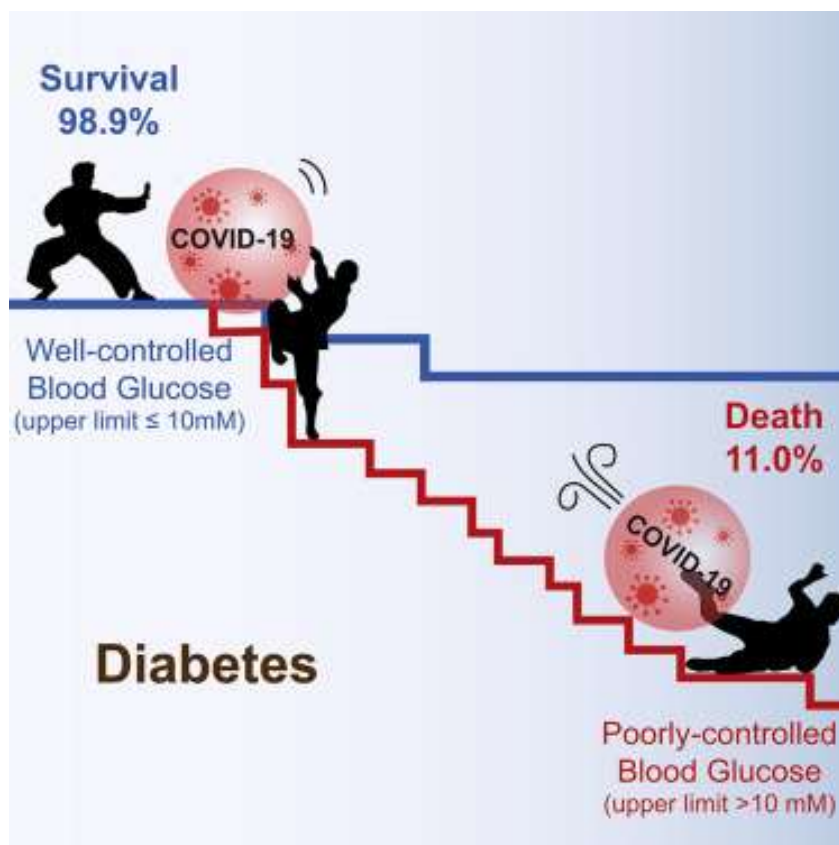


図 2 糖尿病患者における COVID-19 の予後と血糖値との関連<sup>2)</sup>

### 4. 未診断の糖尿病患者における血糖値と予後、または合併症との関連<sup>3)</sup>

高血糖は、市中肺炎、脳卒中、心筋梗塞、外傷、手術などの急性期の死亡リスクの上昇と関連していることはすでに知られている。この研究では、これまでに糖尿病と診断されていない COVID-19 患者において、空腹時血糖と 28 日後の死亡リスクの独立した因子であったとしている。中国武漢に拠点を置く 2 つの病院に 2020 年 1 月 24 日から 2020 年 2 月 10 日に入院した COVID-19

患者のうち入院時空腹時血糖を測定した糖尿病と診断されていない患者を対象に 28 日間の転帰を後ろ向きに調査した。COVID-19 患者の臨床データ、28 日後の転帰（死亡、退院、または入院の継続）、合併症および CRB-65 スコアなどが分析された。CRB-65 は肺炎の重症度の評価尺度であり、意識障害、呼吸回数 >30 回、血圧（拡張期 ≤60mmHg、収縮期 ≥90mmHg）、年齢 ≥65 歳を各 1 点としてスコア化することで肺炎の重症度を評価することができる。

結果として、病院で死亡した 114 人を含む 605 人の COVID-19 患者が登録された。多変量 Cox 回帰分析では、年齢 (HR 1.02 [95%CI 1.00, 1.04])、男性の性別 (HR 1.75 [95%CI 1.17, 2.60])、CRB-65 スコア 1-2 (HR 2.68 [95%CI 1.56, 4.59])、CRB-65 スコア 3-4 (HR 5.25 [95%CI 2.05, 13.43]) および空腹時血糖 ≥7.0mmol/L (HR 2.30 [95%CI 1.49, 3.55]) は 28 日後の死亡リスクの独立した予測因子であった。28 日間の院内合併症の OR は、空腹時血糖 ≥7.0mmol/L および 6.1-6.9 mmol/L vs <6.1 mmol/L は、それぞれ 3.99 (95%CI 2.71, 5.88) または 2.61 (95%CI 1.64, 4.41) であった (図 3)。結論として、入院時の空腹時血糖 ≥7.0mmol/L は、患者の 28 日後の死亡リスクの独立した予測因子であり、糖尿病と事前診断されていない COVID-19 症例の血糖値と管理はすべての COVID-19 患者にとっても重要である。糖尿病の既往歴はなくとも、COVID-19 患者は糖代謝障害を起こしやすいことに留意する必要がある。

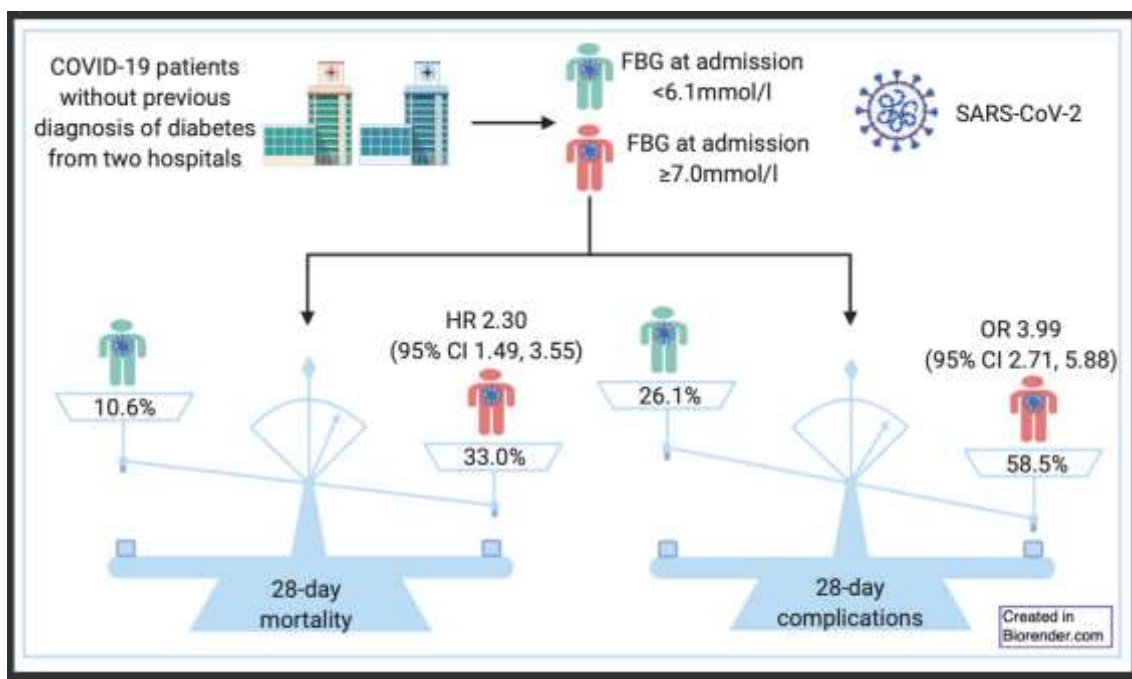


図 3 未診断の糖尿病患者における血糖値と予後、または合併症との関連 (文献 3 の Abstract 付図)<sup>3)</sup>

## 5. 最後に

琉球大学病院においても、12 月 13 日時点で、約 110 例の COVID-19 の症例を経験している。これらの約 110 例の症例の検討では、約 40%に糖尿病を合併している。これまでに 2 例が死亡しており、うち 1 例は Zhu らが示したように<sup>2)</sup>、糖尿病を合併した症例であった。また Wang らの報告<sup>3)</sup>で示されたように、84 歳の男性で、糖尿病未診断症例における出血性脳梗塞も経験している。今後、COVID-19 の予後悪化因子としての糖尿病に注視していく必要がある。

## COI 開示について

執筆者は本文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

## 文献

1) Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(9): 782-792, 2020

2) Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P, Song X, Chen X, Xiang M, Zhang C, Bai L, Xiang D, Chen MM, Liu Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 31(6): 1068-1077.e3, 2020

3) Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, Wang Z, Ma Y, Xu J, Wu F, Duan L, Yin Z, Luo H, Xiong N, Xu M, Zeng T, Yang Jin Y. 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(10): 2102-2111, 2020