

# 20章 糖尿病における急性代謝失調・シックデイ（感染症を含む）

## Q 20-1 糖尿病性ケトアシドーシスの診断と治療はどのように行うか？

### 【ポイント】

- 糖尿病性ケトアシドーシスは、インスリンの欠乏と拮抗ホルモンの増加により、高血糖（250 mg/dL 超）、ケトーシス（ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の増加）、アシドーシス（動脈血 pH 7.30 以下、重炭酸塩 [ $\text{HCO}_3^-$ ] 18 mEq/L 以下）をきたした状態であり、緊急の対応が必要である<sup>a, b)</sup>。ただし、SGLT2 阻害薬服用下では高血糖を伴わないことがある。
- 生理食塩水を中心とした輸液で、水分と電解質（ナトリウムやカリウム）を適切に補充する<sup>a)</sup>。
- アシドーシスの補正は原則行わない<sup>a, b)</sup>。
- 速効型インスリンの少量持続静注を行う<sup>a, b)</sup>。
- 小児の治療において、治療開始時のインスリンのボーラス静脈投与は脳浮腫のリスクがあるため、奨励されない<sup>c, d)</sup>。

### 1. 糖尿病性ケトアシドーシスの病態

糖尿病性ケトアシドーシス（diabetic ketoacidosis : DKA）は、1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）の初発症状として認められる。他に、1型糖尿病患者において、感染症や心血管病などの併発時、悪心・嘔吐などの消化器症状のため摂食不良時にインスリンを減量・中止するなどのマネジメントエラー、大量飲酒の際にも認められる。また、ステロイド、サイアザイド、ペンタミジンおよび向精神薬（オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピン、クロザピンなど）、免疫チェックポイント阻害薬などの薬剤によってももたらされることがある<sup>1-4, b, e, f)</sup>。なお、2型糖尿病患者でも継続的な大量の糖質摂取によりもたらされる（ソフトドリンクケトーシス）ことがあり、糖尿病性ケトアシドーシス患者のうち約20～30%が2型糖尿病であったという報告がある<sup>5, 6)</sup>。

### 2. 糖尿病性ケトアシドーシスの診断

臨床所見としては、1～2日の経過で、急激な口渇、多飲、多尿、倦怠感が出現し、脱水、種々の程度の意識障害、体重減少を呈する。腹痛、悪心を伴うこともあり、急性腹症と誤診されることもある。代謝性アシドーシスを補正するための過呼吸（Kussmaul呼吸）、呼気のアセトン臭、口腔粘膜の乾燥、低血圧、頻脈などを認める。

検査所見としては、高血糖（250 mg/dL 超）、ケトーシス（ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の増加）、アシドーシス（動脈血 pH 7.30 以下、 $\text{HCO}_3^-$  18 mEq/L 以下）などが特徴的である<sup>a, b, e)</sup>。 $\beta$ -ヒドロ

キシ酪酸は、小児では3,000  $\mu\text{mol/L}$  以上、成人では3,800  $\mu\text{mol/L}$  以上が<sup>5</sup>、 $\text{HCO}_3^-$  18 mEq/L 未満に相当することが報告されている<sup>7</sup>。妊婦では糖尿病性ケトアシドーシスの発症頻度が高くなり、しかも、非妊娠時よりも低い血糖値でケトアシドーシスをきたしやすいとの報告がある<sup>8</sup>。血糖 250 (または 200) mg/dL 以下の糖尿病性ケトアシドーシスは正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスと定義されている<sup>9~11</sup>。SGLT2 阻害薬服用中、妊娠中には正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスとなることがあり<sup>8,12</sup>。飢餓状態、低炭水化物食、敗血症、慢性的なアルコール摂取、肝疾患なども背景因子となり得る<sup>11,13</sup>。

### 3. 糖尿病性ケトアシドーシスの治療

ケトアシドーシスの際には、体重の10%の水分と7~10 mEq/kg のナトリウム、3~5 mEq/kg のカリウムが欠乏していると推定される<sup>a)</sup>。生理食塩水を中心とした十分な輸液と電解質(ナトリウム、カリウム)の補充、インスリンの適切な投与が重要である<sup>a~c,e,g)</sup>。原則として、血糖は1時間ごと、電解質は2時間ごとにモニターする<sup>b)</sup>。

生理食塩水は、患者の全身状態、尿量などにより適宜調節が必要である。通常は500~1,000 mL/hr (あるいは15~20 mL/kg/hr) で輸液を開始する。以降、循環動態に応じて、250~500 mL/hr を目安に調整する<sup>b,e)</sup>。急激な浸透圧低下による脳浮腫に注意し、血糖値が250~300 mg/dL となれば、ブドウ糖を含む低張電解質輸液の点滴静注を行う。血漿浸透圧が正常化し、意識状態が改善するまでは、血糖値は250~300 mg/dL に維持し、その後は150~200 mg/dL を目標とする<sup>a)</sup>。

インスリンは少量持続静注が原則である<sup>a~c,e,g,h)</sup>。速効型インスリンを生理食塩水に混注して小児では0.05~0.1 単位/kg/hr<sup>d)</sup>、成人では0.1 単位/kg/hr<sup>b,e,h)</sup> の速度を目安に持続静注を開始する。50~75 mg/dL/hr の速度で血糖が低下することが期待される。血糖の低下が不十分もしくは過度な場合は注入速度を調節する<sup>a,b,g)</sup>。十分量のインスリンとブドウ糖を適切に投与することにより、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の正常化が早まるとの報告がある<sup>14)</sup>。治療開始時のボラス投与の効果は、証明できなかったとの報告がある<sup>15,16)</sup>。小児では、治療開始時のボラス投与の効果は示されておらず<sup>17)</sup>、ボラス投与や初期のインスリン大量投与は脳浮腫のリスクとなる可能性があるため行わず<sup>18,c,d)</sup>、輸液を十分に行って少なくとも1時間たってからインスリン持続投与を開始する<sup>d)</sup>。

正常血糖糖尿病性アシドーシスの場合は、0.05 (0.02~0.1) 単位/kg/hr の速度を目安にインスリン持続静注を開始し、5%ブドウ糖液の持続静注を併用する。低血糖が生じる場合は10%ブドウ糖液に変更する<sup>9,11)</sup>。

インスリン療法による血糖やアシドーシスの改善に伴い血清カリウムが低下することに注意し、4.0~5.0 mEq/L の範囲に維持する。なお、インスリン開始前やインスリン投与時に血清カリウムが3.3 mEq/L 未満の場合は、インスリンの開始や増量は行わず、20~30 mEq/hr の速度を目安に3.3 mEq/L 以上になるまで補充したあとで、インスリンの開始・増量を行う<sup>a,b,e)</sup>。

糖尿病性ケトアシドーシスにおいて、 $\text{HCO}_3^-$  の投与やリンの補充が生命予後や病態の改善に寄与するという報告はない<sup>19~22)</sup>。

## Q 20-2 高浸透圧高血糖状態の診断と治療はどのように行うか？

### 【ポイント】

- 高血糖（600 mg/dL 超）、高浸透圧血症（有効浸透圧で 320 mOsm/kg 超）をきたすが、ケトosisはあっても軽度にとどまり、動脈血 pH 7.30 超、 $\text{HCO}_3^-$  18 mEq/L 超で基本的に高度なアシドーシスを認めない<sup>b,i)</sup>。
- 生理食塩水を中心とした輸液で、水分と電解質を適切に補充する<sup>b,i)</sup>。
- 糖尿病性ケトアシドーシスに準じて、速効型インスリンの少量持続静注を行う<sup>b,i)</sup>。

### 1. 高浸透圧高血糖状態の病態

高浸透圧高血糖状態（hyperosmolar hyperglycemic state：HHS）においては著明な高血糖、浸透圧利尿に基づく高度の脱水、それらに基づく高浸透圧血症を呈する。脱水の程度は糖尿病性ケトアシドーシスよりも高度であるが、インスリンの相対的欠乏であるため、ケトosisはあっても軽度にとどまる。

### 2. 高浸透圧高血糖状態の診断

高浸透圧高血糖状態の頻度は不明であるが、死亡率は 16.0% と高い<sup>23)</sup>。

インスリン分泌が保たれている 2 型糖尿病患者が、急性感染症、脳血管障害、心血管障害、あるいは、手術、高カロリー輸液、利尿薬やステロイドの投与などの医療行為により高血糖をきたした場合に発症しやすい。高齢者では、渴中枢の機能が低下しており、飲水行動が減少することにより病態が悪化しやすいと考えられている。臨床症状は、主として脱水に基づく多飲、多尿、体重減少、倦怠感、様々な程度の意識障害や、中枢神経症状（片麻痺、一側性の腱反射亢進、病的反射の出現）などである。身体的所見として、血圧の低下、頻脈、皮膚や口腔粘膜の乾燥などを認める。

検査所見としては、高血糖（600 mg/dL 超）、高浸透圧血症（有効浸透圧<sup>注)</sup>で 320 mOsm/kg 超）をきたすが、基本的に高度なアシドーシスは認めず、動脈血 pH 7.30 超、 $\text{HCO}_3^-$  18 mEq/L 超である。ケトosisはあっても軽度にとどまる<sup>b,i,j)</sup>。

注) 有効浸透圧は  $2 \times \text{血清 Na (mEq/L)} + \text{血糖 (mg/dL)} / 18$  で計算される値を用いる。

### 3. 高浸透圧高血糖状態の治療

治療の基本は、脱水の補正と電解質の補充、適切なインスリン療法、さらに高浸透圧高血糖状態をもたらした誘因の除去である。原則として、血糖は 1 時間ごと、電解質は 2 時間ごとにモニターする<sup>k)</sup>。

心不全をきたすような基礎疾患がなければ、まず、脱水の状況に応じて生理食塩水を 500～1,000 mL/hr（あるいは 15～20 mL/kg/hr）を目安に開始する<sup>b,i,j)</sup>。以降、循環動態が安定するまで調整する。その後、補正血清ナトリウムが 135 mEq/L 以下であれば、そのまま生理食塩水を 250～500 mL/hr 程度の適切な速度で継続し、正常（135～145 mEq/L）または 146 mEq/L 以上であれば、低張電解質輸液を適切な速度で投与する<sup>b,i,l)</sup>。

血清カリウムについての対応は糖尿病性ケトアシドーシスに準ずる（Q20-1 解説参照）。

高浸透圧高血糖状態では、通常、脱水の補正のみで75~100 mg/dL/hrの血糖降下が見込まれる。さらに、誘因の除去により血糖値は低下する。十分な脱水補正によっても、50 mg/dL/hr未満の血糖低下であれば、インスリンの少量持続静注を開始する。速効型インスリンを生理食塩水に溶解し、小児では0.025~0.05単位/kg/hr（ただし糖尿病性ケトアシドーシスを合併している場合は0.05~0.1単位/kg/hr）、成人では0.1単位/kg/hrを目安に少量より開始し、50~100 mg/dL/hrの血糖低下を目安に調整する<sup>d,e,i,l</sup>。急激な浸透圧低下による脳浮腫に注意し、血糖値が300 mg/dLに達したら、ブドウ糖を含む低張電解質輸液の点滴静注に変更し、合わせて、血糖値が250~300 mg/dLとなるようにインスリン量を調整する<sup>b,i,l</sup>。血漿浸透圧が正常化し、意識状態が改善するまでは、血糖値は250~300 mg/dLに維持する。その後は200~300 mg/dLを目標とする。

高浸透圧高血糖状態は高齢者に多く、肺炎、消化管出血、腎不全、脳血管障害、心筋梗塞、肺動脈血栓症、低カリウム血症などの電解質異常を合併することがある。治療に伴い、大量輸液による肺水腫をきたしやすい。治療中には意識状態、バイタルサイン、電解質などの経時的なモニターを行う。



## 20-3 乳酸アシドーシスの診断と治療はどのように行うか？

### 【ポイント】

- 乳酸の産生過剰あるいは代謝障害により、血中の乳酸が著明に増加（5.0 mmol/L以上）した結果、代謝性アシドーシス（血液pH 7.35未満）を生じた状態であり、緊急の対応が必要である<sup>k,m</sup>。
- ビグアナイド薬を服用中の患者において、乳酸アシドーシスの発症が報告されているが、その大半が投与禁忌や慎重投与となっている症例である<sup>m</sup>。
- 基礎疾患を有する場合は、その治療を行う<sup>k</sup>。
- 組織の十分な循環と酸素化を確保する。病態に応じて、酸素投与、人工呼吸管理、細胞外液補充、昇圧薬投与などを行う<sup>k</sup>。

乳酸アシドーシスは、予後不良であり、従来、死亡率は約50%に及ぶとされていたが、最近では約25%に減少している<sup>24</sup>。ビグアナイド薬の副作用として知られており、メトホルミンに関連した乳酸アシドーシスの罹患率は、人口10万人・年あたり3~10人と報告されている<sup>25-28,n</sup>。メトホルミンを使用した日本人2型糖尿病患者の罹患率は、人口10万人・年あたり4.3~6.0人であった<sup>29,n</sup>。一方、メトホルミンを使用しない2型糖尿病患者での罹患率は、人口10万人・年あたり4.8~9.9人と両者に差はないとされている。ただし、乳酸アシドーシスの発症頻度が低いために、統計学的有意差が出にくい可能性がある。なお、糖尿病では非糖尿病より頻度が全般的に高い<sup>30</sup>。

メトホルミンクリアランスは慢性腎臓病においては減少するがeGFR 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上においては、血中メトホルミン濃度は治療域の範囲内であり、血中乳酸濃度にも影響しない<sup>m</sup>。一方、ビグアナイド薬に関連した乳酸アシドーシスの大半が、投与禁忌や慎重投与となって

いる症例に投与された場合であり、発症時、肝腎機能障害、心血管・呼吸機能障害、感染症、外傷、悪性腫瘍などの重篤な併発症を有している場合が多い<sup>k,m)</sup>。

## 1. 乳酸アシドーシスの病態

乳酸は、肝臓、腎臓で糖新生の過程で代謝される。しかし、低酸素状態や糖尿病患者では、肝臓、腎臓での乳酸代謝の過程は乳酸産生に傾く。ビグアナイド薬は糖新生を抑制するため、肝、腎機能低下などにより血中乳酸値が上昇するといわれている<sup>k)</sup>。

また、メトホルミン内服例において、軽度の腎機能障害では、血中乳酸濃度は上昇しないとの報告がある<sup>m)</sup>。しかし、数百人規模の検討であり、統計学的にパワーが足りなかった可能性がある。一方、20万人規模の前向き研究において、メトホルミン内服例では、推算糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満、2g/日より多い内服量で、乳酸アシドーシスのリスクが上昇することが示された<sup>m)</sup>。日本人メトホルミン内服例においても、病歴における慢性腎臓病の合併は、合併がない場合と比較し約7倍のリスクであった<sup>29)</sup>。日本におけるメトホルミン投与患者における乳酸アシドーシス 153 例の発現状況の分析では、約30%は75歳以上であり、平均の投与量は約1,000mg/日であったが、500mg/日以下の低用量での発症が約30%を占めていた。また、発症前のeGFRが判明している症例において、50%がeGFR 45 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満、72%がeGFR 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満で、大半に急性の腎機能の悪化、脱水があった。メトホルミンに関連した乳酸アシドーシスにおいて、血中乳酸濃度・メトホルミン濃度の増加は死亡率の増加と関連していた<sup>31)</sup>。

なお、ビグアナイド薬の適正使用に関して、以下の Recommendation が提唱されている<sup>o)</sup>。要約のみ以下に示す。

### <ビグアナイド薬適正使用に関する Recommendation の要約>

- ①経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しないことを大前提とする。
- ②eGFR が 30 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 未満の腎機能障害者には禁忌である。eGFR が 30~45 の場合にはリスクとベネフィットを勘案して慎重投与とする。
- ③脱水、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐などの胃腸障害のある患者、過度のアルコール摂取の患者で禁忌である。シックデイの際には、服薬を中止する。
- ④高度の心血管・呼吸機能障害、外科手術前後の患者には禁忌である。軽度~中等度の肝機能障害には慎重投与である。
- ⑤高齢者では慎重に投与する。特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要である。

## 2. 乳酸アシドーシスの診断

臨床症状としては、過呼吸、消化器症状、意識障害を示し、しばしばショック状態となり致命的となる。診断基準は、血中の乳酸濃度 5.0mmol/L 以上 (45mg/dL)、血液 pH 7.35 未満と定義されることが多い<sup>25,27,m)</sup>。同時に、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の低下、アニオンギャップの上昇をきたし、血中乳酸/ピルビン酸比の上昇も参考となる<sup>n)</sup>。

## 3. 乳酸アシドーシスの治療

診断時、全身状態は不良であることが多い。急性循環不全の場合は、ショック状態の改善を図り、組織循環・酸素供給の確保を行う。病態に応じて、酸素投与、人工呼吸管理、細胞

外液補充，昇圧薬投与などを行う。基礎疾患を有する場合は原因疾患の治療を行う<sup>k)</sup>。

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の経静脈投与に関しては，治療効果を支持するエビデンスはない<sup>32)</sup>。

ビグアナイド薬に関連した乳酸アシドーシスでは，血液透析が有効であるとの報告がある<sup>33)</sup>。

## Q 20-4 低血糖にはどう対応するか？

### 【ポイント】

- 動悸，発汗，脱力，意識レベルの低下などの低血糖症状がある，または通常血糖値が70 mg/dL未満の場合，低血糖と診断し対応する<sup>p)</sup>。
- 低血糖の際は，速やかにブドウ糖を中心とした糖質の経口摂取（ブドウ糖として5～10g），ブドウ糖の静脈内投与（ブドウ糖として10～20g），またはグルカゴンの筋注や点鼻を行う。いったん症状が回復しても再発や遷延があるため，注意深い経過観察と処置が必要である<sup>q)</sup>。

### 1. 低血糖の頻度・予防・影響

重症低血糖は回復に他者の援助を必要とする低血糖と定義されている<sup>q,r)</sup>。近年，国外の複数の臨床試験の結果から，厳格な血糖コントロールを行った群での重症低血糖の増加が報告された<sup>34,35)</sup>。日本において，救急搬送された重症低血糖による意識障害者の特徴として，70歳以上の高齢者，慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）ステージ3～5の腎機能障害，スルホニル尿素（sulfonylurea：SU）薬内服中が多かった<sup>36,37)</sup>。日本糖尿病学会の糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会の報告では，重症低血糖は年間救急搬送件数の0.34%を占めており，病型は1型が約30%，2型が約60%を占めていた。また，2型の治療薬では，インスリン使用が約60%，SU薬使用が約30%を占めていた<sup>38)</sup>。低血糖の予防手段として，低血糖に対する体系だった患者教育と個別の血糖コントロール目標の設定が重要である<sup>39,s)</sup>。また，CGM（continuous glucose monitoring）は，特に深夜，早朝などの低血糖の把握のために有効とされる<sup>40,q)</sup>。重症低血糖の既往は，主要心血管イベントや認知症の発症リスク増加と関連する<sup>13,41)</sup>。

### 2. 低血糖の症状

#### ①交感神経症状

血糖値が55 mg/dL程度まで下がると，アドレナリン分泌により発汗，振戦，動悸，悪心，不安感，熱感，空腹感，頭痛などが出現する。中枢神経症状が出現する前の警告症状とされている。

#### ②中枢神経症状

血糖値が50 mg/dL程度になるとブドウ糖の欠乏症状および精神症状が現れる。すなわち，前者は眠気，脱力，めまい，疲労感，集中力低下，霧視，見当識低下，後者は不安感，抑うつ，攻撃的变化，不機嫌，周囲との不調和などである。

#### ③大脳機能低下

血糖値が30 mg/dL程度になると，大脳機能低下が進行し，痙攣，意識消失，一過性片麻

痺、昏睡といった重篤な症状が出現し、放置すると死にいたることもある。特に小児では、てんかん発作をきたすことがある<sup>41)</sup>。

#### ④その他

夜間睡眠中の低血糖では交感神経症状が現れにくく、悪夢や起床時の頭痛で疑う。高齢者では、低血糖の際の交感神経症状が現れにくく、中枢神経や精神症状が現れ、認知症と間違われることがある（また、低血糖を繰り返した患者は、高齢になってからの認知機能低下が顕著であるという報告がある<sup>42)</sup>。

### 3. 低血糖の診断と対応

動悸、発汗、脱力、意識レベルの低下などの症状がある、または血糖値が70mg/dL未満の場合、低血糖と診断し対応する。ただし、血糖値が70mg/dL以上であっても、低血糖症状が現れることがあり、適宜対応する必要がある。

可能であれば、まず自己検査用グルコース測定器（SMBG [self-monitoring of blood glucose]）、あるいは医療機関であればグルコース分析装置（POCT [point of care testing]）などで血糖値を確認する<sup>43)</sup>。経口摂取が可能な場合は、ブドウ糖を中心とした糖質を摂取させる。ブドウ糖以外の糖類では効果発現が遅延することもある。α-グルコシダーゼ阻害薬服用中の患者では必ずブドウ糖を摂取させる。経口摂取が不可能な場合は、グルカゴン1mg筋注やグルカゴン点鼻粉末剤3mgの点鼻<sup>43)</sup>などの処置を行い、速やかに医療機関に搬送する。意識が回復すれば炭水化物を経口摂取する。これらの処置については、患者本人だけでなく、家族などにも指導する必要がある。医療機関で対応する際は、血糖値の確認とともにブドウ糖を静脈内投与し、症状の回復と血糖値の上昇を確認する。なお、糖質の投与量は、ブドウ糖として、経口では5~10g、静注では10~20g（小児では200~300mg/kg<sup>44)</sup>）を初期投与の目安とし、症状に応じて調節する。意識レベルが低下するような重症低血糖では、応急処置で低血糖症状がいったん回復しても低血糖の再発や遷延が起きることがある。医療機関での治療を受けるとともに、注意深い経過観察と再発予防処置を要する。なお、経口血糖降下薬以外の低血糖の原因薬剤として、シベンゾリンなどの抗不整脈薬やニューキノロン系抗菌薬、β遮断薬、ACE阻害薬などの報告がある<sup>45)</sup>。また、チアマゾールなどの-SH基を有する薬剤や、最近では、健康食品のαリポ酸<sup>46)</sup>やコエンザイムQ10<sup>47)</sup>により引き起こされるインスリン自己免疫症候群による低血糖の報告がある。

### 4. 無自覚性低血糖、問題のある低血糖

自覚症状のないまま意識消失などの重篤な低血糖症状にいたるものを無自覚性低血糖という。血糖コントロールが不良の糖尿病患者、高齢者、自律神経障害を伴う糖尿病患者などではインスリン拮抗ホルモンの分泌閾値が変化し、低血糖症状の発現閾値が変化する<sup>44,45)</sup>。また、低血糖を頻繁に起こす患者では、インスリン拮抗ホルモン反応の低下と無自覚性低血糖を引き起こす（hypoglycemia-associated autonomic failure : HAAF)<sup>46,47)</sup>。その病態として、過去の低血糖がsympatho-adrenergic systemの反応を低下させ、それに続発する低血糖症状の発現が低下することが考えられている<sup>48)</sup>。予防と治療のためには低血糖を起こさないことが重要である。低血糖のない状態を約3週間維持すると、低血糖に対するアドレナリン反応が改善し、自律神経症状も回復するとの報告がある<sup>47)</sup>。

過去1年間に2回以上の重症低血糖または無自覚性低血糖、極端な血糖不安定性、精神的

問題のいずれかを伴う1回以上の低血糖は問題のある低血糖と定義される<sup>48)</sup>。問題のある低血糖に対しては、第一段階として体系だった低血糖教育、第2段階として血糖自己測定を伴う持続インスリン皮下注療法またはリアルタイムCGMを伴う強化インスリン療法、第3段階としてsensor-augmented pump (SAP)の使用、第4段階として膵島移植または膵臓移植の4段階の対応が提案されている<sup>2)</sup>。

交通事故経験者のHbA1cは低い傾向にあり、重篤な低血糖の既往者は、交通事故を起こすリスクが高い<sup>49)</sup>。2014年6月から改正道路交通法が施行され、無自覚性低血糖を含む低血糖によって車の運転に支障をきたす可能性がある患者が、運転免許証の取得や更新時に虚偽申告をした場合の罰則規定が新設された。近距離の移動であっても、運転前に血糖測定を行うように指導すべきである<sup>aa)</sup>。また、危険な場所での作業、機器操作などにおいても注意が必要である。

## 20-5 糖尿病に特徴的な感染症にはどのようなものがあるか？

### 【ポイント】

- 気腫性胆嚢炎、内臓あるいは軟部組織の膿瘍、鼻脳ムコール症、悪性外耳道炎、気腫性膀胱炎、気腫性腎盂炎、壊死性筋膜炎、フルニエ壊疽などの感染症では糖尿病が基礎疾患にあることが多い<sup>ab)</sup>。

悪性外耳道炎、気腫性膀胱炎、気腫性腎盂炎、気腫性胆嚢炎、内臓あるいは軟部組織の膿瘍、足の感染症に続発する骨髄炎、鼻脳ムコール症、壊死性筋膜炎、フルニエ壊疽(男性性器周辺部の壊死性筋膜炎)などの感染症では糖尿病が基礎疾患であることが多い。このうち、悪性外耳道炎、気腫性腎盂腎炎、気腫性胆嚢炎、鼻脳ムコール症は極めてまれで、糖尿病にほぼ特有である。悪性外耳道炎は、外耳道の結合織炎に始まり、軟骨床を介して側頭骨に浸潤して骨髄炎を生じ、多くは緑膿菌の感染による。また、糖尿病では、尿路感染症の頻度が高く、気腫性膀胱炎、気腫性腎盂腎炎のほか、腎乳頭壊死、腎膿瘍、腎周囲膿瘍などの重症感染症の合併が多い。気腫性腎盂腎炎は、腎実質や腎周囲組織にガスが存在する重篤な感染症で、この疾患の85%から90%は糖尿病にみられる。通常の急性腎盂腎炎との鑑別が困難であるため、X線、CTあるいはエコー検査でガスの有無を評価する。気腫性胆嚢炎は、通常の胆嚢炎に比べ穿孔の危険が数十倍高く、死亡率も約10倍高い<sup>ac)</sup>。

また、糖尿病では、蜂窩織炎、フルンケル、皮下膿瘍などの皮膚・軟部組織感染症がみられ、ときに重症化する<sup>ad)</sup>。特に、足の感染症は頻度も多く、骨髄炎や切断にいたることもあり、診察の際には、十分な皮膚の観察と管理が必要である(足感染症については11章参照)。起病菌は主として黄色ブドウ球菌であるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)や大腸菌や嫌気性菌との混合感染も少なくない<sup>50, ae)</sup>。

壊死性筋膜炎は、軟部組織感染症で、浅在性筋膜および皮下組織が侵されて急速に組織壊死が拡大し、致死率は約25%と高い<sup>af)</sup>。①嫌気性菌と通性好気性菌との混合感染および、②A群連鎖球菌の単独もしくはブドウ球菌との混合感染に分かれ、前者は糖尿病などの基礎疾

患を有する場合に多い。臨床的には、連鎖球菌による単独感染の頻度は少なく、多くは大腸菌などのグラム陰性桿菌と嫌気性菌（バクテロイデスやクロストリジウム属）との混合感染である<sup>2)</sup>。V. vulnificus 感染症は、壊死性筋膜炎を合併することもあり、致死率も高いため、淡水や海水への曝露がある場合には、疑う必要がある。症状は、非特異的で蜂窩織炎でもみられる局所の疼痛や発赤・腫脹が多い。水疱や緊満した浮腫、皮膚の変色、感覚や運動障害を認めた際には壊死性筋膜炎を疑う<sup>af)</sup>。ガス産生菌の場合は、触診による握雪感や、X線、CTでのガス像がみられる。また、クロストリジウム属の感染や画像でのガス像がある場合には、より重症化するとの報告がある<sup>ag)</sup>。治療は、早期に広範なデブリードマンによる壊死組織の除去が必須であり、併せて広域スペクトルの抗菌薬を静脈投与する<sup>ah)</sup>。起因菌判明後は感受性の優れた抗菌薬に変更する。フルニエ壊疽は、壊死性筋膜炎の類縁疾患であり、陰囊、陰茎、会陰に急速に壊疽を生じる。原因菌や治療は壊死性筋膜炎に準ずる。

呼吸器感染症としては、肺結核のリスクが高い<sup>51)</sup>。日本でも糖尿病における新規肺結核患者は年々増加しており、2021年は新規登録患者の15.4%が糖尿病を有していた<sup>ai)</sup>。また、HbA1cの高い群に結核発病のリスクが高いことが示されている<sup>52)</sup>。潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection：LTBI）のリスクも軽度ではあるが高いことも示されている<sup>53)</sup>。

また、SGLT2阻害薬服用者では性器感染症のリスク増加が報告されている<sup>54,55)</sup>。

## Q 20-6 感染症時の血糖コントロールはどのようにするか？

### 【ポイント】

- 糖尿病患者は、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、特に血糖コントロールが不良な場合に感染症が遷延し、重症化しやすい。
- 重症感染症の際は、インスリンにより血糖コントロールを行う<sup>56, p. ae)</sup>。
- 輸液やインスリン持続静注による治療のみならず、高血糖を引き起こした原疾患への病初期からの迅速な対応（原因となる感染部位、起因菌の同定とそれに対する適切な治療薬の選択）が必要である<sup>ae)</sup>。

### 1. 糖尿病と易感染性

感染症は、悪性新生物に次いで日本人糖尿病における死因の第2位17.0%を占めている<sup>57)</sup>。疫学的に、糖尿病では、肺炎、尿路感染、皮膚感染などの感染症により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<sup>58,59)</sup>。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<sup>60,61)</sup>、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。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る<sup>62,63)</sup>。血糖コントロールが感染症リスクを軽減する可能性は高いがエビデンスはまだ不足している<sup>aj)</sup>。DCCTにおいては強化療法群で膣感染症、足感染症のリスク軽減がみられた<sup>64)</sup>。また、大規模なコホート研究でも良好な血糖コントロールが尿路感染症や抗生剤使用のリスクを軽減した<sup>48,65)</sup>。しかし血糖コントロールと感染症に関するアウトカムに関連をみなかった研究もある<sup>66,67)</sup>。高血糖に加えて、細小血管症や大血管症の合併による血

流不全、自律神経障害による皮膚の乾燥や神経因性膀胱、胆嚢の収縮異常、神経障害による疼痛閾値の低下、慢性腎不全による人工透析なども感染症の遷延・重症化に寄与する。糖尿病のコントロール悪化の一因となるアルコール多飲、肝硬変なども易感染性に関与する。

糖尿病が新型コロナウイルスの感染リスク増加をもたらすかどうかについては、現時点では明確ではない<sup>68,69)</sup>。

## 2. 感染症時の血糖コントロール

感染症時の血糖増悪のメカニズムとして、①炎症(サイトカイン)によるインスリン抵抗性の上昇、②ストレスによるカテコールアミン、コルチゾールなどのインスリン拮抗ホルモンの増加、③発熱、下痢などに伴う脱水状態による体外へのブドウ糖排泄障害などがあげられる。敗血症のような重症感染症患者が180mg/dL以上の高血糖を呈する場合、インスリンの持続静注を行う。血糖値は140~180mg/dLを目標に維持する。一方、血糖値を110mg/dL未満に維持する強化インスリン療法は、死亡率を改善しないばかりか、低血糖のリスクが大幅に上昇するため推奨されない。軽~中等症の入院患者の場合は、インスリンを用いて、低血糖などの副作用なく達成可能であれば、空腹時血糖140mg/dL未満、随時血糖180mg/dL未満を目標とすることが一般的である<sup>v, p, ae, ak~am)</sup>。

さらに、糖尿病における感染症は、急速に重篤化することも多い。したがって、輸液やインスリン持続静注による血糖、循環動態の管理(詳細については、Q20-1, Q20-2, Q20-8を参照)のみならず、高血糖を引き起こした原疾患である感染症への病初期からの迅速な対応(原因となる感染部位、起病菌の同定とそれに対する適切な治療薬の選択)が、良好な血糖コントロールにつながる。

特に、敗血症は急激に全身状態が悪化するため、早期からの診断と治療が必要である<sup>ae)</sup>。敗血症の定義は、感染によって発症した全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)である。したがって、無菌的部位に病原微生物の証明[血液培養における病原微生物の検出(菌血症)],あるいは血液中の病原微生物毒素の検出(エンドトキシン血症など)がされなくても、感染に対する全身反応としての敗血症が強く疑われる場合は、早急に対応する必要がある<sup>ae, an)</sup>。

SIRSの定義は、以下の4項目のうち2項目以上が該当する場合とされている。

- 1) 体温38℃超または36℃未満
  - 2) 心拍数90/分超
  - 3) 呼吸数20/分超またはPaCO<sub>2</sub>32 Torr 未満
  - 4) 末梢白血球数12,000/ $\mu$ L超または4,000/ $\mu$ L未満、あるいは未熟型白血球10%超
- また、すべての症例において、抗菌薬投与開始前に、2セット以上血液培養を行う<sup>ae)</sup>。

重症敗血症を対象とした多施設前向き観察研究、および後ろ向きコホート研究により、病態認識から抗菌薬投与までの時間が短いほど死亡率が低い傾向があり、診断後1時間以内の経験的抗菌薬投与が推奨されている<sup>ae, an)</sup>。

## 20-7 糖尿病患者に予防接種は推奨されるか？

### 【ポイント】

- 糖尿病患者へのインフルエンザワクチンの接種を推奨する<sup>70,71)</sup>
- 糖尿病患者への肺炎球菌ワクチンの接種を推奨する<sup>72)</sup>
- 糖尿病患者への COVID-19 ワクチンの接種を推奨する<sup>73,p)</sup>

### 1. インフルエンザワクチン

一般に、高齢者はインフルエンザの罹患や重症化リスクが高いが、糖尿病では65歳未満の成人でもインフルエンザに関連した入院が多いことが報告されている<sup>74)</sup>。

2009年のパンデミックインフルエンザH1N1で入院を要した患者の基礎疾患の解析によると、糖尿病では重症化リスクが高かった<sup>75)</sup>。日本においても、新型インフルエンザで入院した15歳以上の患者のうち、糖尿病の保有率は慢性呼吸器疾患に次ぎ2番目に多かった<sup>80)</sup>。

インフルエンザの合併症としては肺炎が最も多い。高齢者では、インフルエンザ罹患後に発症する細菌性肺炎がほとんどであり、原因菌は肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、黄色ブドウ球菌が多い<sup>81)</sup>。また、心筋炎や心内膜炎の合併もまれではない点、高齢者では小児や成人に比して発熱などの臨床診断に乏しい点に注意する<sup>82)</sup>。

糖尿病患者に対するインフルエンザワクチン接種の効果についてのコホート研究・症例対照研究を対象としたメタ解析においては、18～64歳では、あらゆる原因による入院、インフルエンザ・肺炎による入院リスクを減少させたが、死亡率やインフルエンザ様の症状のリスクを減少させることはなかった。65歳以上の高齢者においてはこれらすべてのリスクを減少させた<sup>70)</sup>。また、最近の大規模コホート研究では、インフルエンザワクチン接種は、脳卒中・心不全・肺炎やインフルエンザによる入院、死亡リスクを減少させた<sup>71)</sup>。さらなるバイアスを排除した研究がのぞまれるが、糖尿病患者を対象としたインフルエンザワクチン接種は現時点のエビデンスでも十分正当化されると考えられる<sup>83,84)</sup>。ワクチン接種の禁忌がない糖尿病患者では、毎年季節性インフルエンザワクチンの接種が推奨される<sup>85)</sup>。日本人糖尿病において、ワクチン接種後の抗体応答は有意に上昇したという報告がある<sup>86)</sup>。アメリカの予防接種諮問委員会においても、糖尿病はインフルエンザのハイリスクとされ、毎年ワクチン接種を行うよう推奨している<sup>83,84)</sup>。糖尿病患者には、インフルエンザの飛沫および接触などによる感染を防ぐため、日ごろから手洗いとマスクの着用を励行すること、インフルエンザが疑われる症状がある場合は速やかに医療機関を受診することを指導する。流行状況により、重症化リスクの高い者やその家族には抗インフルエンザ薬の予防投与が考慮され得る。

### 2. 肺炎球菌ワクチン

肺炎球菌は、高齢者の市中肺炎、季節性インフルエンザ感染後の肺炎の主要な起因菌のひとつである。血糖コントロール不良の場合、肺炎球菌肺炎による入院が増加するという報告がある<sup>76)</sup>。侵襲性肺炎球菌感染症のリスクは糖尿病患者では増加し、オッズ比(OR)は1.4～4.6である<sup>87)</sup>。肺炎球菌ワクチンの接種は、肺炎球菌感染症や肺炎全体の発症リスクを低下させるが、総死亡のリスクを低下させるかについては報告により意見が分かれる<sup>72)</sup>。糖尿病に

限定した肺炎球菌ワクチンの効果を検討した報告はないが、アメリカ糖尿病学会は、肺炎球菌ワクチンの接種を強く推奨している<sup>p)</sup>。糖尿病を含む日本人高齢者を対象にした前向き研究では、ワクチン接種によって3年間の肺炎、肺炎球菌肺炎の発症、および死亡率が減少した<sup>aw)</sup>。また、日本人の高齢糖尿病において、肺炎球菌ワクチン接種後に有意な抗体の上昇を認めた<sup>ax)</sup>。日本でも、2014年より、65歳以上の成人を対象として、23価肺炎球菌漿膜ポリサッカライドワクチン(PPV23)の予防接種法に基づく定期接種が開始されている。

### 3. COVID-19 ワクチン

COVID-19患者では糖尿病を有する場合、死亡のリスクは1.5~2倍程度となると報告されている<sup>77,78)</sup>。糖尿病はICU入院・人工呼吸管理および死亡で構成される複合アウトカムの独立した危険因子であり(ハザード比(HR)1.59)<sup>79)</sup>、死亡、重症化、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の相対リスクをそれぞれ2.12倍、2.45倍および4.64倍上昇させる<sup>80)</sup>。わが国における3,376名の入院患者を対象としたCOVID-19レジストリーのコホート研究では、糖尿病はCOVID-19重症化の有意な危険因子で、ORは単回帰で2.52、重回帰で1.34であった<sup>73)</sup>。

アメリカ糖尿病学会では、糖尿病患者を含むすべての成人、一部の若年者にワクチン接種が推奨されるとしている<sup>p)</sup>。日本感染症学会の「COVID-19ワクチンに関する提言」においては、基礎疾患を有する者に対して、優先的に接種を薦めている。基礎疾患を有する者の範囲として、「インスリンや飲み薬で治療中の糖尿病または他の病気を併発している糖尿病」があげられている<sup>ay)</sup>。

### 4. その他

B型肝炎予防ワクチンに関して、アメリカの予防接種諮問委員会では、年齢が19歳から59歳の糖尿病患者へのワクチン接種を推奨している。また、この年齢層に属する成人は、糖尿病の診断後、速やかにワクチン接種を行うことを呼びかけている。60歳以上の未接種糖尿病患者については、主治医の判断でワクチン接種を行うとしている<sup>au)</sup>。なお、アメリカでは、糖尿病患者でHBV感染リスクが高い理由として、医療機関や介護施設などで、自己管理が困難な患者に対して、適切な洗浄や感染管理を行わずに医療機器や血糖モニター機器を患者間で共用することにより、血液に曝露することがあげられている<sup>az)</sup>。

また、アメリカの予防接種諮問委員会は、糖尿病患者において、麻疹・風疹・流行性耳下腺炎のワクチン接種は、過去の罹患歴がない場合に、水痘ワクチンは罹患歴の有無にかかわらず接種することを推奨している<sup>au)</sup>。

## Q 20-8 シックデイにはどう対応するか？

### 【ポイント】

- 日ごろから、シックデイの際に医療機関に相談できる体制を確立しておく<sup>b,AA)</sup>。
- 日ごろから、決して自己判断で経口血糖降下薬やインスリンを中断しないように指導する<sup>b,AA)</sup>。
- 食事摂取が困難な際は早期に医療機関に連絡し、指示を受ける<sup>b,AA)</sup>。
- シックデイの際には、脱水予防のため、十分に水分を摂取し、できるだけ摂取しやすい形（お粥、麺類、果汁など）で糖分を摂取し、エネルギーを補給する<sup>b,AA)</sup>。
- できるだけ血糖自己測定やケトン体測定を頻回に行う<sup>b,AA)</sup>。

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ず、脱水やケトosisになりやすく通常の血糖コントロールが困難な状態をシックデイと呼ぶ。様々なストレスに対して、カテコールアミン、コルチゾールなどのインスリン拮抗ホルモンが増加することで高血糖となることが多い。そのため、高血糖・ケトアシドーシスなどを回避するための特別な対応が必要となる。日ごろから、シックデイの際に医療機関に相談できる体制を確立しておく<sup>b,AA)</sup>。

シックデイの際には、脱水予防のため、十分に水分を摂取し、できるだけ摂取しやすい形（お粥、麺類、果汁など）で糖分を摂取し、エネルギーを補給する。一方、食事摂取不良であるからといって、インスリンや経口血糖降下薬を中断すると著明な高血糖となる危険性がある。そのため、日ごろから、決して自己判断で中断しないように指導することが肝要である。特に、食事摂取困難であれば、早期に医療機関に連絡し指示を受けるように指導しておく。また、平素から毎日自分の体重を測定するよう指導しておくこと、おおよその脱水の程度を推定することができる。

以下の場合には、速やかに医療機関を受診するべきである。

- ①発熱、消化器症状が強いとき
- ②24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 350mg/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意識状態の悪化がみられるとき

来院時には必ず血中、尿中ケトン体の測定を行う。

以下にシックデイに際しての血糖降下薬の使い方の例を示す。実際には、病状、普段の血糖コントロール状況、現在の食事・水分の摂取状況、食事療法の遵守状況なども勘案し、個別にインスリンや経口血糖降下薬の使用量を医療機関が指示する。

〔インスリンの場合〕

- ①中間型または持効型インスリン注射の継続を原則とする。
- ②追加インスリンは、食事量（主に糖質）、血糖値、ケトン体に応じて調整する。
- ③頻回に血糖値/ケトン体を測定する。

〔経口血糖降下薬の場合〕

- ①インスリン分泌促進薬〔SU薬・速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）〕：食事摂取不良である場合は調整が必要なため、医療機関に連絡することが望ましい。診察時の状

態により中止，減量を判断する。

- ②  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬：消化器症状の強いときには中止する。
- ③ ビグアナイド薬：シックデイの間は中止するように普段から指導しておく。受診時には、投薬の変更などを考慮する<sup>9)</sup>。
- ④ チアゾリジン薬：シックデイの間は中止することが可能である。
- ⑤ インクレチン関連薬：シックデイの間の使用については，現在，コンセンサスが得られていない。GLP-1受容体作動薬については，血糖自己測定値を参考に，インスリンへの切り替えも含めて対応する。
- ⑥ SGLT2阻害薬：シックデイの間は，中止するように指導しておく<sup>AB)</sup>。
- ⑦ イメグリミン：シックデイ時の対応について明確ではないが，メトホルミンと類似の化合物でミトコンドリア呼吸鎖へも作用する点，腎機能障害時には排泄遅延による血中濃度の上昇がみられることから中止がのぞましい。

## 文献

### [引用文献]

- 1) Polcwiartek C, Vang T, Bruhn CH, et al: Diabetic ketoacidosis in patients exposed to antipsychotics: a systematic literature review and analysis of Danish adverse drug event reports. *Psychopharmacology (Berl)* **233**: 3663-3672, 2016
- 2) Polcwiartek C, Kragholm K, Rohde C, et al: Diabetic ketoacidosis and diabetes associated with antipsychotic exposure among a previously diabetes-naive population with schizophrenia: a nationwide nested case-control study. *Diabetologia* **60**: 1678-1690, 2017
- 3) Wu L, Tsang V, Menzies AM, et al: Risk factors and characteristics of checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes mellitus (CIADM): a systematic review and delineation from type 1 diabetes. *Diabetes Care* **46**: 1292-1299, 2023
- 4) Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al: Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes* **67**: 1471-1480, 2018
- 5) Newton CA, Raskin P: Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* **164**: 1925-1931, 2004
- 6) Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW: Ketoacidosis occurs in both type 1 and type 2 diabetes: a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med* **25**: 867-870, 2008
- 7) Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al: Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* **31**: 643-647, 2008
- 8) Guo RX, Yang LZ, Li LX, et al: Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* **34**: 324-330, 2008
- 9) Modi A, Agrawal A, Morgan F: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. *Curr Diabetes Rev* **13**: 315-321, 2017
- 10) Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A: Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med* **63**: 9-14, 2019
- 11) Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M: Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med* **44**: 157-160, 2021
- 12) Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* **38**: 1687-1693, 2015
- 13) International Hypoglycaemia Study Group: Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* **7**: 385-396, 2019
- 14) Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R, et al: Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management: a randomized controlled study. *Diabetes Care* **20**: 1347-1352, 1997
- 15) Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, et al: Is a priming dose of insulin necessary in a low-dose insulin

- protocol for the treatment of diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* **31**: 2081-2085, 2008
- 16) Goyal N, Miller JB, Sankey SS, et al: Utility of initial bolus insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Emerg Med* **38**: 422-427, 2010
  - 17) Lindsay R, Bolte RG: The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* **5**: 77-79, 1989
  - 18) Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al: The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* **49**: 2002-2009, 2006
  - 19) Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, et al: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin* **43**: 234-238, 1991
  - 20) Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* **105**: 836-840, 1986
  - 21) Fisher JN, Kitabchi AE: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* **57**: 177-180, 1983
  - 22) Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, et al: Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* **142**: 517-520, 1982
  - 23) Fandini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, et al: Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract* **94**: 172-179, 2011
  - 24) Kajbaf F, Lalau JD: Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **23**: 1123-1127, 2014
  - 25) Brown JB, Pedula K, Barzilay J, et al: Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **21**: 1659-1663, 1998
  - 26) Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al: Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* **31**: 2086-2091, 2008
  - 27) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* **163**: 2594-2602, 2003
  - 28) Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK: Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* **312**: 2668-2675, 2014
  - 29) Chang CH, Sakaguchi M, Dolin P: Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **25**: 1196-1203, 2016
  - 30) Scale T, Harvey JN: Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **74**: 191-196, 2011
  - 31) Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, et al: Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med* **33**: 1536-1543, 2016
  - 32) Kim HJ, Son YK, An WS, et al: Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PLoS One* **8**: e65283, 2013
  - 33) Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, et al: Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* **37**: 2191-2196, 2009
  - 34) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329**: 977-986, 1993
  - 35) Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* **343**: d6898, 2011
  - 36) Haneda M, Morikawa A: Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* **24**: 338-341, 2009
  - 37) 岩倉敏夫, 佐々木 翔, 藤原雄太ほか: 糖尿病治療薬による重症低血糖を発症した2型糖尿病患者135人の解析. *糖尿病* **55**: 857-865, 2012
  - 38) 難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明ほか: 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. *糖尿病* **60**: 826-842, 2017
  - 39) Pieber TR, Brunner GA, Schnedl WJ, et al: Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care* **18**: 625-630, 1995
  - 40) Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al: Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **34**: 795-800, 2011
  - 41) Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al: Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* **173**: 1300-1306, 2013
  - 42) Lin CH, Sheu WH: Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Inten Med* **273**: 102-110, 2013

- 43) Story LH, Wilson LM: New developments in glucagon treatment for hypoglycemia *Drugs* **82**: 1179-1191, 2022
- 44) 香野修介, 今村洋一, 小路眞護ほか: 糖尿病患者における低血糖閾値変動に関する検討. *糖尿病* **41**: 1089-1094, 1998
- 45) Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, et al: Effect of glycemic control on glucose counterregulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* **21**: 1330-1338, 1998
- 46) Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, et al: Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **333**: 1726-1731, 1995
- 47) Cranston I, Lomas J, Maran A, et al: Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* **344**: 283-287, 1994
- 48) Hirji I, Guo Z, Andersson SW, et al: Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). *J Diabetes Complications* **26**: 513-516, 2012
- 49) Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG: Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Med* **12**: e1000192, 2009
- 50) Lipsky BA, Tanbak YP, Johannes RS, et al: Skin and soft tissue infections in hospitalized patients with diabetes: Culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia* **53**: 914-923, 2010
- 51) Jeon CY, Murray MB: Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* **5**: e152, 2008
- 52) Chi C, Tai H, Wai M, et al: Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* **167**: 1486, 2008
- 53) Lee MR, Huang YP, Kuo YT, et al: Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: a systemic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* **64**: 719-727, 2017
- 54) Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al: Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* **18**: 783-794, 2016
- 55) Li D, Wang T, Shen S, et al: Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* **19**: 348-355, 2017
- 56) NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* **360**: 1283-1297, 2009
- 57) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計ほか: 糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001~2010年の10年間, 45708名での検討. *糖尿病* **59**: 667-684, 2016
- 58) Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG: Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* **50**: 549-554, 2007
- 59) Shah BR, Hux JE: Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* **26**: 510-513, 2003
- 60) Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al: Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* **34**: 29-34, 1997
- 61) Alexiewicz JM, Kumar D, Smogorzewski M, et al: Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin-dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* **123**: 919-924, 1995
- 62) Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al: Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* **31**: 1541-1545, 2008
- 63) McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, 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, 2005
- 64) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* **18**: 1415-1427, 1995
- 65) Simonsen JR, Harjutsalo V, Järvinen A, et al; FinnDiane Study Group: Bacterial infections in patients with type 1 diabetes: a 14-year follow-up study. *BMJ Open Diabetes Res Care* **3**: e000067, 2015
- 66) Hammar N, Farahmand B, Gran M, et al: Incidence of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes. Experience from adverse event reporting in clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **19**: 1287-1292, 2010
- 67) Gorter KJ, Hak E, Zuithoff NP, et al: Risk of recurrent acute lower urinary tract infections and prescription pattern of antibiotics in women with and without diabetes in primary care. *Fam Pract* **27**: 379-385, 2010
- 68) Selvin E, Juraschek SP: Diabetes epidemiology in the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care* **43**: 1690-1694, 2020
- 69) Pugliese G, Vitale M, Resi V, Orsi E: Is diabetes mellitus a risk factor for COroNaVirus Disease 19

- (COVID-19)? *Acta Diabetol* **57**: 175-1285, 2020
- 70) Remschmidt C, Wichmann O, Harder T: Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* **13**: 53, 2015
  - 71) Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al: Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. *CMAJ* **188**: E342-E351, 2016
  - 72) Moberley SA, Holden J, Tatham DP, et al: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000422, 2013
  - 73) Terada M, Ohtsu H, Saito S, et al: Risk factors for severity on admission and the disease progression during hospitalisation in a large cohort of patients with COVID-19 in Japan. *BMJ Open* **11**: e047007, 2021
  - 74) Darren L, Dean TE, Sumit RM, et al: Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. *Diabetologia* **57**: 690-698, 2014
  - 75) Allard R, Leclerc P, Tremblay C, et al: Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* **33**: 1491-1493, 2010
  - 76) Rueda AM, Omond M, Gore M, et al: Hyperglycemia in diabetics and non-diabetics: Effect on risk for and severity of pneumococcal pneumonia. *J Infect* **60**: 99-105, 2010
  - 77) Kumar A, Arora A, Sharma P, et al: Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* **14**: 535-545, 2020
  - 78) Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, et al: Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* **11**: e052777, 2021
  - 79) Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al: Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* **55**: 2000547, 2020
  - 80) Huang I, Lim MA, 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, 2020

#### [参考とした資料]

- a) Nyenwe EA, Kitabchi AE: Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **94**: 340-351, 2011
- b) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* **32**: 1335-1343, 2009
- c) Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA: Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents. *Diabetes Care* **29**: 1150-1159, 2006
- d) Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, Wolfsdorf JI, Codner E: ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* **23**: 835-856, 2022
- e) Trachtenberg DE: Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* **71**: 1705-1714, 2005
- f) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル。高血糖  
<https://www.pmda.go.jp/files/000265666.pdf> [2024年4月24日閲覧]
- g) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* **24**: 131-153, 2001
- h) De Beer K, Michael S, Thacker M, et al: Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome-clinical guidelines. *Nurs Crit Care* **13**: 5-11, 2008
- i) Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* **12**: 222-232, 2016
- j) Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, et al: Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: Pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *Pediatr* **158**: 9-14, 2011
- k) Jeffrey A, Kraut MD, Nicolaos E, et al: Lactic acidosis. *N Engl J Med* **371**: 2309-2319, 2014
- l) Pasquel FJ, Umpierrez GE: Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* **37**: 3124-3131, 2014
- m) Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al: Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: a Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med* **178**: 903-910, 2018
- n) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **14**: CD002967, 2010
- o) 日本糖尿病学会「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 (2020年3月18日改訂)  
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/metformin.pdf> [2024年4月22日閲覧]
- p) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes--2022. *Diabetes Care* **45**: S1-S264,

2022

- q) Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al: American Diabetes Association: Endocrine Society: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* **98**: 1845-1859, 2013
- r) Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* **28**: 1245-1249, 2005
- s) International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* **38**: 1583-1591, 2015
- t) Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 178-192, 2018
- u) Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al: Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 741-745, 2009
- v) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，低血糖  
<https://www.pmda.go.jp/files/000265665.pdf> [2024年4月24日閲覧]
- w) Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y: Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* **83**: e19-e20, 2009
- x) 内湯安子：インスリン自己免疫症候群の新知見。 *糖尿病* **54**: 877-879, 2011
- y) Bakatselos SO: Hypoglycemia unawareness. *Diabetes Res Clin Pract* **93**: S92-S96, 2011
- z) Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantuyghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BJ: Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* **38**: 1016-1029, 2015
- aa) American Diabetes Association: Diabetes and Driving. *Diabetes Care* **37**: S97-S103, 2014
- ab) Nirmal J, Gregory M, Caputo GM, et al: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* **341**: 1906-1912, 1999
- ac) 川上正舒：糖尿病と感染症。 *化学療法の領域* **28**: 1518-1523, 2012
- ad) 比嘉眞理子, 畑 康樹：[皮膚疾患] 糖尿病で見られる合併症としての皮膚疾患。 *Medicina* **51**: 1490-1495, 2014
- ae) 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会（編）：日本版敗血症診療ガイドライン，2020
- af) Taro S, Yasuharu T: Necrotizing Fasciitis. *Intern Med J* **49**: 1051-1057, 2010
- ag) Bradley W, Christopher F, Jeremy L, et al: Community-acquired necrotizing soft tissue infections: a review of 122 cases presenting to a single emergency department over 12 years. *J Emerg Med* **34**: 139-146, 2008
- ah) JAID/JSD 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会（編）：JAID/JSD 感染症治療ガイド 2019，2019
- ai) 厚生労働省：2021年 結核登録者情報調査年報集計結果について ホー表 12  
<http://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000981709.pdf> [2024年4月24日閲覧]
- aj) Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J: Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* **4**: 148-158, 2016
- ak) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* **36**: 296-327, 2008
- al) Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists: American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* **32**: 1119-1131, 2009
- am) Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **97**: 16-38, 2012
- an) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al: Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* **38**: 1045-1053, 2010
- ao) 高山義浩, 富塚太郎：特集 インフルエンザ A (H1N1) による重症患者の集中治療—日本における患者発生動向。 *ICU と CCU* **34**: 775-783, 2010
- ap) 日本呼吸器病学会（編）：ウイルス性肺炎。成人市中肺炎診療ガイドライン，第2版，日本呼吸器学会，2007
- aq) 加地正英：高齢者のインフルエンザ診療の留意点。 *臨床と研究* **85**: 1722-1725, 2008
- ar) Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al: Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review. *Vaccine* **35**: 5095-5101, 2017

- as) Smith SA, Poland GA: Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* **23**: 95-108, 2000
- at) 江藤 隆, 松原 恵: 糖尿病患者におけるインフルエンザ A (H1N1) pdm09 ワクチンの免疫原性. *糖尿病* **56**: 219-226, 2013
- au) Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adult aged 19 year or older: United States, 2014. *Ann Intern Med* **160**: 190-199, 2014
- av) Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M: Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* **70**: 984-989, 2015
- aw) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* **340**: c1004, 2010
- ax) 小島原典子, 山口直人: 高齢糖尿病患者における肺炎球菌ワクチン接種による抗体濃度の推移. *感染症学雑誌* **81**: 602-606, 2007
- ay) 日本感染症学会ワクチン委員会・COVID-19 ワクチン・タスクフォース: COVID-19 ワクチンに関する提言 (第5版)  
[https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2210\\_covid-19\\_5.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2210_covid-19_5.pdf) [2024年4月24日閲覧]
- az) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **60**: 1709-1711, 2011
- AA) Brink S, Joel D, Laffel L, et al: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **15**: 193-202, 2014
- AB) 日本糖尿病学会「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」: 糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2022年7月26日改訂)  
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/SGLT2.pdf> [2024年4月22日閲覧]