



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	急性心不全患者における離床遅延に関連する因子と予後に関する研究 [全文の要約]
Author(s)	石川, 幸司
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2338 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12834号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67464
Type	doctoral thesis
File Information	Koji_Ishikawa_summary.pdf



学 位 論 文（要約）

急性心不全患者における離床遅延に関連する因子と
予後に関する研究

(Identification of Factors Associated with Delayed
Ambulation and its Prognostic Role in Patients
with Acute Heart Failure)

2017 年 9 月

北 海 道 大 学

石 川 幸 司

学 位 論 文 (要約)

急性心不全患者における離床遅延に関連する因子と
予後に関する研究

(Identification of Factors Associated with Delayed
Ambulation and its Prognostic Role in Patients
with Acute Heart Failure)

2017 年 9 月

北 海 道 大 学

石 川 幸 司

目 次

	Page No.
1. 発表論文目録および学会発表目録	1
2. 緒言	2
3. 略語表	4
4. 研究方法	
4.1. 研究 1：急性心不全患者の離床遅延に関連する因子の検討	5
4.1.1. 対象	
4.1.2. 離床の定義	
4.1.3. 調査項目	
4.1.4. 統計学的分析方法	
4.2. 研究 2：急性心不全患者の離床遅延と将来の心血管イベントとの 関連についての検討	6
4.2.1. 対象	
4.2.2. 心血管イベントの定義	
4.2.3. 調査項目	
4.2.4. 統計学的分析方法	
5. 研究結果	
5.1. 研究 1：急性心不全患者の離床遅延に関連する因子の検討	9
5.2. 研究 2：急性心不全患者の離床遅延と将来の心血管イベントとの 関連についての検討	9
6. 考察	11
6.1. 離床遅延に関連する因子	
6.2. 離床遅延と予後の関連	
6.3. 本研究の限界	
7. 総括および結論	13
8. 謝辞	14
9. COI (conflicts of interest) 開示	14
10. 引用文献	15

1. 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Koji Ishikawa, Arata Fukushima, Takashi Yokota, Shingo Takada, Takaaki Furihata, Shintaro Kinugawa
Clinical Predictors of Delayed Ambulation in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure;
Journal of Cardiology (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 石川幸司，絹川真太郎，福島新，横田卓，松島将士，筒井裕之.
急性期における心不全患者の離床遅延に関連する因子の検討
第 75 回日本心不全学会，2016 年 10 月 26 日・札幌
2. 石川幸司，絹川真太郎，福島新，横田卓，松島将士，筒井裕之
急性期における心不全患者の離床遅延と心血管イベントの関連性
第 75 回日本心不全学会，2016 年 10 月 26 日・札幌

2. 緒言

心不全とは、心臓の血液駆出能・充満能における器質的・機能的異常によって末梢臓器組織の需要に応じた血液の供給ができなくなり、臓器間での血液分布の不均衡が生じた結果、それに基づく症状や徴候が生じる臨床症候群である。肺や体静脈にうっ血が生じることで、一般的には息切れ、呼吸困難、浮腫などの症状が出現し、日常生活動作（Activities of daily living ; ADL）の障害や運動耐容能低下をきたし生活の質（Quality of life ; QOL）が低下する。さらに急性心不全とは、心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、それに基づくうっ血症状や徴候が急性に出現、あるいは増悪した状態と定義される。本邦における急性心不全の患者背景は欧米と共通しており平均年齢 70 歳と高齢で、高血圧は約 70%、糖尿病や脂質異常症、心房細動は約 30~40%と高率に合併していた¹⁻³。さらに、院内死亡率は約 10%であり再入院率は約 30%と極めて予後は不良であった^{1,4}。

急性心不全の治療では呼吸困難などの自覚症状の改善と臓器うっ血、臓器低灌流の改善を目指した血行動態の安定を図ることが最優先とされる。まず、急性期においては身体的活動による後負荷増大を避けるため安静が有用とされ、起座位（Fowler 位）を保つことで静脈還流量が減少し、肺うっ血が軽減され自覚症状の軽減がもたらされる^{5,6}。また、安静自体が利尿薬によるナトリウム利尿を高める効果があり、さらに心房性ナトリウム利尿ペプチドの産生を促進することで利尿作用に寄与することが報告されている⁷⁻⁹。その他にも安静療法は交感神経系の刺激による心拍数および心筋酸素消費量の増加を抑制し、心仕事量を軽減させることが期待される⁸。一方、呼吸管理には酸素療法、血行動態は薬物療法で安定化を図る。さらに必要に応じて持続的血液濾過透析や大動脈内バルーンパンピングなどの非薬物治療の併用を要するが、この間は当然、ベッド上安静を余儀なくされる。

このように心不全の急性期においては自覚症状の軽減や血行動態の安定化まではベッド上安静が必須であるが、長期間の安静臥床によって身体機能の脱調節（デコンディショニング）が生じることが知られており、予後にも影響する^{10,11}。安静臥床が必要な患者は、1 週間程度の臥床で 20%近くの筋力が低下すると報告されており¹²、この筋力低下は歩行や姿勢を保持するために重要な役割を担う抗重力筋である腓腹筋、ヒラメ筋、肩甲周囲筋、そして上腕二頭筋などで顕著に起こることが明らかとなっている¹³。そのため、長期的な安静臥床に起因した身体的デコンディショニングによって離床

は妨げられ、臥床期間が過度に延長し、さらなる身体活動量の低下をきたすといった悪循環を形成する。また、安静臥床だけではなく、急性心不全のような危機的状況にある患者では生体侵襲によって筋蛋白の異化亢進や低栄養が生じやすくなり、筋力低下・筋萎縮を助長させる^{14,15}。長期臥床の結果生じた筋量・筋力の低下は入院期間の延長をもたらし、入院期間の延長は生存率の低下など予後にも影響することが報告されている^{16,17}。

本邦では人口の高齢化に伴い多様な合併症を有する心不全患者数が爆発的に増加しているが、このことは身体的デコンディショニングによって離床が遅延する心不全患者の数も増加していることを予想させる。それを防ぐためには早期離床が重要であると考えられるが、これまで早期離床を妨げる臨床的特徴や離床遅延が予後に与える影響は十分に検討されていない。このような背景から、本研究では、北海道大学病院に急性心不全で入院した患者を後方視的に解析することで、離床過程に影響する要因を明らかにし、さらに、離床遅延と退院後の予後との関連について検討した。

3. 略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである。

ACE : angiotensin-converting enzyme

ADL : activities of daily living

ARB : angiotensin II receptor blocker

ATTEND : Acute Decompensated Heart Failure Syndromes Registry in
Japan

AUC : areas under the curve

BMI : body mass index

BNP : brain natriuretic peptide

BUN : blood urea nitrogen

CI : confidence interval

Cr : creatinine

eGFR : estimated glomerular filtration rate

GNRI : geriatric nutritional risk index

HR : hazard ratio

JCARE-CARD : Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology

NYHA : New York Heart Association

OR : odds ratio

QOL : quality of life

ROC : receiver operating characteristic

4. 研究方法

4.1. 研究 1：急性心不全患者の離床遅延に関連する因子の検討

4.1.1. 対象

2009 年 1 月から 2013 年 12 月までの間に北海道大学病院循環器内科に急性心不全と診断され入院し、入院後ベッド上安静が必要であった 18 歳以上の患者 101 名を対象とした。心不全の診断はフラミンガム診断基準¹⁸に準じ、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類で III 度もしくは IV 度を呈する患者を対象とした。除外基準は脳神経疾患もしくは運動器疾患によって日常生活動作が制限される患者、人工呼吸器もしくは補助循環装置による機械的補助を有する患者とした。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され、本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月修正)」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) を遵守して実施した。

4.1.2. 離床の定義

離床は血行動態が安定し、息切れや倦怠感などの心不全症状を認めずに入院病棟内を他者の支援なしに自力歩行可能な状態と定義した。離床日数は入院日から離床が達成できた日までの日数で表記した。離床日数はシャピロウィルク検定によって非正規分布であることが証明されたため、離床日数の中央値 (9 日) で対象患者を 2 群に分け、中央値以上の対象者は離床遅延群に分類し、中央値未満の対象者は早期離床群に分類した。

4.1.3. 調査項目

下記項目を診療録および看護記録より後方視的に収集した。

- ・ 入院日から離床までの日数
- ・ 患者背景：年齢、性別、body mass index (BMI) {BMI=体重 kg÷ (身長 m)²}
- ・ 基礎心疾患：虚血性心疾患、弁膜症、高血圧性心疾患、拡張型心筋症
- ・ 心不全の増悪要因：治療アドヒアランスの欠如^{19,20}、不整脈、感染、収縮期血圧 140mmHg 以上の高血圧²¹、心筋虚血

- ・ 既往歴：高血圧，糖尿病，心房細動，持続する心室頻拍／心室細動，心不全による入院歴
- ・ 入院時バイタルサイン：心拍数，収縮期および拡張期血圧，酸素飽和度
- ・ NYHA 心機能分類
- ・ 栄養状態（geriatric nutritional risk index；GNRI）{GNRI=14.89×血清アルブミン（g/dL）+41.7×BMI／22}
- ・ 一般採血：ヘモグロビン（貧血の有無²²⁾，血清アルブミン，尿素窒素（blood urea nitrogen；BUN），血清クレアチニン（creatinine；Cr），糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate；eGFR）{男性： $eGFR=194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ ，女性： $eGFR=194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$ }，血清ナトリウム，血清カリウム，脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide；BNP）
- ・ 心臓超音波検査：左室駆出率，左室拡張末期径，左室収縮末期径
- ・ 入院前の内服薬：アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme；ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker；ARB），β遮断薬，抗アルドステロン薬，利尿薬，強心薬（ジギタリス）
- ・ 入院時の治療内容：強心薬もしくは血管拡張薬の持続点滴静注の有無

4.1.4. 統計学的分析方法

得られたデータは平均±標準偏差で示した。非正規分布データは中央値、四分位偏差で示した。離床遅延と調査項目の関連を検討するため、早期離床（9日未満）と離床遅延（9日以上）を目的変数とするロジスティックス回帰分析を実施した。早期離床群と離床遅延群は、離床日数の中央値で分類した。多変量解析ではステップワイズ法を用いて変数選択を行い、性別を最終モデルに投入し、年齢<64歳、性別、アドヒアランスの欠如、BUNの4変数でオッズ比（odds ratio；OR）と95%信頼区間（confidence interval；95%CI）を算出した。すべての検定において、P値<0.05を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析はJMP Pro 12.2.0（SAS Institute, Cary, NC, USA）を使用した。

4.2. 研究2：急性心不全患者の離床遅延と将来の心血管イベントとの関連についての検討

4.2.1. 対象

研究 1 と同様に、2009 年 1 月から 2013 年 12 月までの間に北海道大学病院循環器内科に急性心不全と診断され入院し、入院後ベッド上安静が必要であった 18 歳以上の患者 101 名を対象とした。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され、本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して実施した。

4.2.2. 心血管イベントの定義

予後調査として、対象患者の退院後一年以内における初回の心血管イベント発生率を調査した。心血管イベントは全ての心血管死、あるいは心不全、冠動脈疾患、不整脈、脳血管障害による再入院の複合と定義した。

退院後一年以内に心血管イベントが発生した患者はイベント群に分類し、心血管イベントが発生しなかった患者は非イベント群に分類した。

4.2.3. 調査項目

研究 1 の調査項目に加え、下記項目を診療録および看護記録より後方視的に収集した。

- ・ 退院後一年以内の心血管イベント発生率
- ・ イベント群および非イベント群における患者特性の違い

4.2.4. 統計学的分析方法

得られたデータは平均±標準偏差で示した。非正規分布データは中央値（四分位偏差）で示した。心血管イベントの発生群（イベント群）と非発生群（非イベント群）の各変数の比較は χ^2 乗検定あるいは対応のない t 検定を用いて検定し、非正規分布データはマン・ホイットニー検定を使用した。離床期間による心血管イベントの発生を予測するため、ROC（receiver operating characteristic）曲線を作成した。心血管イベントと予後の関連を検討するため、イベント群と非イベント群を目的変数とする Cox 比例ハザードモデルを使用した。

多変量解析ではステップワイズ法による変数選択を行い、年齢および性別を最終モデルに投入し、離床日数、心不全による入院歴の 4 変数でハザード比 (hazard ratio ; HR) と 95%CI を算出した。退院後一年間の生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、その結果の比較にはログランク検定を使用した。すべての検定において、P 値<0.05 を統計学的に有意と判断した。すべての統計解析は JMP Pro 12.2.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。

5. 研究結果

5.1. 研究 1：急性心不全患者の離床遅延に関連する因子の検討

対象患者 101 名における離床日数の中央値は 9 日間（6—17 日間）であった。

年齢は 66 ± 17 歳、性別は男性が 70.3%、BMI は 24.3 ± 4.8 kg/m² であった。心不全の増悪要因は治療アドヒアランスの欠如が 71 名（70.3%）、不整脈が 12 名（11.9%）、感染が 10 名（9.9%）、高血圧が 5 名（4.9%）、心筋虚血が 3 名（3.0%）であった。NYHA 心機能分類は III 度が 65 名（64.4%）、IV 度が 36 名（35.6%）であり、eGFR は 52.6 ± 23.4 mL/min/1.73m² であり、有意な腎機能障害（eGFR < 60 mL/min/1.73m²）のある患者が 63 名（62.4%）であった。薬物療法に関しては、ACE 阻害薬が 29 名（28.7%）、ARB が 33 名（32.7%）、β 遮断薬 53 名（52.5%）、利尿薬が 70 名（69.3%）、強心薬の持続点滴が 24 名（23.8%）、血管拡張薬の持続点滴が 58 名（57.4%）に投与されていた。

単変量解析では、年齢 > 64 歳、心不全の増悪要因としてのアドヒアランス欠如、高血圧の既往、心房細動、BUN、eGFR < 60 の 6 変数が有意な離床遅延の予測因子であった。基礎心疾患、バイタルサインに有意な関連は認められなかった。

多変量解析では、年齢 > 64 歳、心不全の増悪要因としてのアドヒアランス欠如、BUN の 3 変数が独立した離床遅延の予測因子であった。

5.2. 研究 2：急性心不全患者の離床遅延と将来の心血管イベントとの関連についての検討

対象患者の患者特性は研究 1 と同様であった。対象患者 101 名の退院後一年間の平均フォロー期間は 244 ± 15 日間であった。心血管イベントは 34 名（33.7%）に発生した。イベント群では、非イベント群と比べ離床日数は長い傾向にあった。

心血管イベント発生を予測する最適な ROC 曲線のカットオフ値は離床日数 8 日間であった。心血管イベントは離床日数が 8 日未満の群と比較して、8 日以上群においてより頻繁に発生していた（52% vs. 19%, $P=0.002$ ）。

単変量解析では、離床日数 8 日以上（HR 3.32, 95%CI 1.57—7.86；

P=0.001)、心不全の入院歴、血清アルブミン、血清ナトリウム、BNP、入院前の利尿薬使用が心血管イベントの発生と有意に関連していた。多変量解析では、離床日数 8 日以上 (HR 3.50, 95%CI 1.44—7.59 ; P=0.003) および心不全による入院歴 (HR 3.50, 95%CI 1.88—8.84 ; P=0.003) は心血管イベントの独立した予測因子であった。

6. 考察

6.1. 離床遅延に関連する因子

本研究では、入院時にベッド上安静が必要であった急性心不全患者 101 名を後方視的に解析したところ、離床日数の中央値は 9 日間であった。高齢 (>64 歳)、入院契機としてのアドヒアランスの欠如、BUN 高値が、離床遅延の独立した予測因子として抽出された。これらの因子はいずれも心不全の増悪要因として過去に報告されており、離床遅延にも関連している可能性を示唆している。

離床遅延は入院期間の延長にもつながると考えられるが¹⁴、本研究における入院期間の中央値は 40 日間であった。これまでの観察研究における入院期間の中央値は、慢性心不全患者を対象とした観察研究 (Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology ; JCARE-CARD) で 15 日間、急性心不全患者を対象とした観察研究 (ATTEND registry) では 21 日間と報告されている¹。いずれも欧米で報告された入院期間よりも長い日数である²³。本邦における入院期間の長さは、高齢化により複数の合併症を有する多疾患有病者が多い点や医療保険制度の違いが影響していると考えられる。事実、入院期間は心不全の要因、重症度および治療には必ずしも影響を受けないことが報告されている²⁴。しかしながら、入院後、離床までに要する日数は、医療制度などの社会的要因とは関連がないと考えられるため、離床遅延に関連する因子の検討は心不全診療において重症度を反映する重要な要因と考えられる。

6.2. 離床遅延と予後の関連

本研究では、離床遅延が退院後一年以内の予後不良に関連する独立した予測因子であった (HR 3.50, 95%CI 1.44–7.59 ; P=0.003)。研究 1 では、離床遅延は高齢、BUN 高値、および、アドヒアランスの欠如と関連していた。高齢の急性心不全患者では併存症が多く、加齢とともに予後が悪化することが報告されている²⁵。また、アドヒアランスの欠如は心不全再入院の重要な要因であり、心不全増悪による再入院率を増加させることが報告されている^{26,27}。さらに血中 BUN 高値を合併する心不全患者は院内死亡率が高く、腎機能障害は心不全の独立した予後規定因子であることが明らかとなっている^{28,29}。以上から、離床遅延に関連する臨床的特徴はいずれも心不全の予後

悪化の増悪因子となり、結果として離床遅延が予後の悪化と有意に関連したと考えられた。

また、高齢の救急患者を対象とした過去の研究において、離床遅延は入院期間の延長と関連し³⁰、入院期間の延長は急性心不全患者の30日以内の再入院率と1年間の死亡率を有意に増加させることから³¹、離床遅延は入院期間の延長によっても急性心不全患者の予後と関連した可能性がある。以上から、急性心不全患者の予後改善のためには早期の離床と離床を妨げる合併疾患の管理を目標とした心臓リハビリテーションによる多面的介入が重要であることが示唆された。

6.3. 本研究の限界

本研究で考えられた限界として第一に、研究1において同定された離床遅延に関連する因子（高齢、アドヒアランス欠如、BUN高値）は離床遅延の原因ではなく、これらの心不全リスク因子を有する患者に対し心不全の増悪を懸念して離床を遅らせる判断を行った可能性は否定できない。つまり、同定された関連因子は、離床遅延の修飾因子であるという可能性である。第二に、本研究でデータが欠如している骨格筋の筋量や筋力は離床日数と関連する可能性が高い。将来、入院前の骨格筋の筋量や筋力の評価を含む研究を実施することで、これらの離床遅延や予後悪化への関与が明らかになる可能性がある。第三に、研究1では中央値の9日間で暫定的に離床遅延を定義し、研究2では予後と有意な関連を示した8日間で離床遅延のカットオフ値と同定されたが、臨床的に重要な離床遅延と判断される日数についてはさらなる検討が必要である。最後に、単一施設による後方視的な観察研究のため診療録に含まれていない潜在的な要因の関与について検討できていないことが挙げられ、さらなる検討が必要である。

7. 総括および結論

本研究では、急性心不全患者において離床過程に影響する要因を検討した。また、離床遅延と退院後の予後との関連について検討した。離床遅延は高齢、BUN 高値、アドヒアランスの欠如と関連した。あるいはこれらのリスク因子を有する心不全患者では離床の判断が遅延する可能性が示唆された。さらに、離床遅延は急性心不全の予後悪化とも関連することを見出した。

今回の研究は、後方視的な探索的研究であり、統計的または臨床的に離床過程に影響があると考えられる要因を解析した。今後、探索的に検討した結果を前向き研究で検証していく必要性はあるが、本研究結果から離床遅延に関連する臨床的背景を有する急性心不全患者では心不全が代償化した後、積極的に運動療法を含む急性期心臓リハビリテーションを実施することで離床遅延を予防し、心不全による死亡・再入院を抑制できる可能性が示唆された。

8. 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 絹川真太郎講師に深謝申し上げます。併せて本研究全般に直接御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 横田卓助教、福島新医員に深く感謝の意を表します。

本論文作成に当たり、多忙の中ご助言いただきました審査委員の先生には深く感謝いたします。

また、統計解析にあたり御指導いただきました、北海道大学病院 臨床研究開発センター 大野浩太先生に厚く御礼を申し上げます。

9. COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などは無い。

10. 引用文献

1. Sato, N., Kajimoto, K., Asai, K., Mizuno, M., Minami, Y., Nagashima, M., Murai, K., Muanakata, R., Yumino, D., Meguro, T., Kawana, M., Nejima, J., Satoh, T., Mizuno, K., Tanaka, K., Kasanuki, H., Takano, T. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am. Heart. J.* **159**, 949-955.e941 (2010).
2. Adams, K.F., Jr., Fonarow, G. C., Emerman, C. L., LeJemtel, T. H., Costanzo, M. R., Abraham, W. T., Berkowitz, R. L., Galvao, M., Horton, D. P. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart. J.* **149**, 209-216 (2005).
3. Fonarow, G.C., Abraham, W. T., Albert, N. M., Gattis, W. A., Gheorghiade, M., Greenberg, B., O'Connor, C. M., Yancy, C. W., Young, J. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am. Heart. J.* **148**, 43-51 (2004).
4. Hamaguchi, S., Kinugawa, S., Tsuchihashi-Makaya, M., Goto, D., Yamada, S., Yokoshiki, H., Tsutsui, H. Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure-A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *J. Cardiol.* **62**, 95-101 (2013).
5. Sandler, H., Popp, R.L. & Harrison, D.C. The hemodynamic effects of repeated bed rest exposure. *Aviat. Space. Environ. Med.* **59**, 1047-1054 (1988).
6. Blamick, C.A., Goldwater, D.J. & Convertino, V.A. Leg vascular responsiveness during acute orthostasis following simulated weightlessness. *Aviat. Space. Environ. Med.* **59**, 40-43 (1988).
7. Brun, C., Knudsen, E.O. & Raaschou, F. The influence of posture on the kidney function; the fall of the diuresis in the erect posture.

- Acta. Med. Scand.* **122**, 315-331 (1945).
8. Anonymous. On bedresting in heart failure. *Lancet.* **336**, 975-976 (1990).
 9. Maillet, A., Fagette, S., Allevard, A. M., Pavy-Le Traon, A., Guell, A., Gharib, C., Gauquelin, G. Cardiovascular and hormonal response during a 4-week head-down tilt with and without exercise and LBNP countermeasures. *J. Gravit. Physiol.* **3**, 37-48 (1996).
 10. Anker, S.D., Ponikowski, P., Varney, S., Chua, T. P., Clark, A. L., Webb-Peploe, K. M., Harrington, D., Kox, W. J., Poole-Wilson, P. A., Coats, A. J. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet.* **349**, 1050-1053 (1997).
 11. Mancini, D.M., Eisen, H., Kussmaul, W., Mull, R., Edmunds, L. H., Jr., Wilson, J. R. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* **83**, 778-786 (1991).
 12. Perme, C. & Chandrashekar, R. Early mobility and walking program for patients in intensive care units: creating a standard of care. *Am. J. Crit. Care.* **18**, 212-221 (2009).
 13. LeBlanc, A.D., Schneider, V. S., Evans, H. J., Pientok, C., Rowe, R., Spector, E. Regional changes in muscle mass following 17 weeks of bed rest. *J. Appl. Physiol. (1985).* **73**, 2172-2178 (1992).
 14. Truong, A.D., Fan, E., Brower, R.G. & Needham, D.M. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit--from pathophysiology to clinical trials. *Crit. Care.* **13**, 216 (2009).
 15. Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R. & Evans, W.J. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* **297**, 1772-1774 (2007).
 16. Cotter, G., Davison, B. A., Milo, O., Bourge, R. C., Cleland, J. G., Jondeau, G., Krum, H., O'Connor, C. M., Metra, M., Parker, J. D., Torre-Amione, G., van Veldhuisen, D. J., Kobrin, I., Rainisio, M., Senger, S., Edwards, C., McMurray, J. J., Teerlink, J. R. Predictors and Associations With Outcomes of Length of Hospital Stay in Patients With Acute Heart Failure: Results From VERITAS. *J. Card. Fail.* **22**, 815-822 (2016).
 17. Minana, G., Bosch, M. J., Nunez, E., Mollar, A., Santas, E., Valero,

- E., Garcia-Blas, S., Pellicer, M., Bodi, V., Chorro, F. J., Sanchis, J., Nunez, J. Length of stay and risk of very early readmission in acute heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* **8**, 1-6 (2017).
18. McKee, P.A., Castelli, W.P., McNamara, P.M. & Kannel, W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* **285**, 1441-1446 (1971).
 19. McAlister, F.A., Stewart, S., Ferrua, S. & McMurray, J.J. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* **44**, 810-819 (2004).
 20. Riegel, B., Moser, D. K., Anker, S. D., Appel, L. J., Dunbar, S. B., Grady, K. L., Gurvitz, M. Z., Havranek, E. P., Lee, C. S., Lindenfeld, J., Peterson, P. N., Pressler, S. J., Schocken, D. D., Whellan, D. J. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* **120**, 1141-1163 (2009).
 21. Shimamoto, K., Ando, K., Fujita, T., Hasebe, N., Higaki, J., Horiuchi, M., Imai, Y., Imaizumi, T., Ishimitsu, T., Ito, M., Ito, S., Itoh, H., Iwao, H., Kai, H., Kario, K., Kashiwara, N., Kawano, Y., Kim-Mitsuyama, S., Kimura, G., Kohara, K., Komuro, I., Kumagai, H., Matsuura, H., Miura, K., Morishita, R., Naruse, M., Node, K., Ohya, Y., Rakugi, H., Saito, I., Saitoh, S., Shimada, K., Shimosawa, T., Suzuki, H., Tamura, K., Tanahashi, N., Tsuchihashi, T., Uchiyama, M., Ueda, S., Umemura, S. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens. Res.* **37**, 253-390 (2014).
 22. Natvig, K. Studies on hemoglobin values in Norway. V. Hemoglobin concentration and hematocrit in men aged 15-21 years. *Acta. Med. Scand.* **180**, 613-620 (1966).
 23. Nieminen, M.S., Brutsaert, D., Dickstein, K., Drexler, H., Follath, F., Harjola, V. P., Hochadel, M., Komajda, M., Lassus, J., Lopez-Sendon, J. L., Ponikowski, P., Tavazzi, L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart. J.* **27**, 2725-2736 (2006).

24. Eapen, Z.J., Reed, S. D., Li, Y., Kociol, R. D., Armstrong, P. W., Starling, R. C., McMurray, J. J., Massie, B. M., Swedberg, K., Ezekowitz, J. A., Fonarow, G. C., Teerlink, J. R., Metra, M., Whellan, D. J., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Hernandez, A. F. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates?: Findings from ASCEND-HF. *Circ. Heart. Fail.* **6**, 727-732 (2013).
25. Kawashiro, N., Kasanuki, H., Ogawa, H., Matsuda, N. & Hagiwara, N. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ. J.* **72**, 2015-2020 (2008).
26. Granger, B.B., Ekman, I., Granger, C. B., Ostergren, J., Olofsson, B., Michelson, E., McMurray, J. J., Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme. *Eur. J. Heart. Fail.* **11**, 1092-1098 (2009).
27. van der Wal, M.H., van Veldhuisen, D.J., Veeger, N.J., Rutten, F.H. & Jaarsma, T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur. Heart. J.* **31**, 1486-1493 (2010).
28. Tokmakova, M.P., Skali, H., Kenchaiah, S., Braunwald, E., Rouleau, J. L., Packer, M., Chertow, G. M., Moye, L. A., Pfeffer, M. A., Solomon, S. D. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation.* **110**, 3667-3673 (2004).
29. Fonarow, G.C., Adams, K.F., Jr., Abraham, W.T., Yancy, C.W. & Boscardin, W.J. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* **293**, 572-580 (2005).
30. Fisher, S.R., Kuo, Y.F., Graham, J.E., Ottenbacher, K.J. & Ostir, G.V. Early ambulation and length of stay in older adults hospitalized for acute illness. *Arch. Intern. Med.* **170**, 1942-1943 (2010).
31. Reynolds, K., Butler, M. G., Kimes, T. M., Rosales, A. G., Chan, W., Nichols, G. A. Relation of Acute Heart Failure Hospital Length of

Stay to Subsequent Readmission and All-Cause Mortality. *Am. J. Cardiol.* **116**, 400-405 (2015).