

Association of body size at birth and
childhood growth with hip fracture
in older age;
an exploratory follow up of the
Helsinki Birth Cohort Study

Tuija M.Mikkola,PhD, Mikaela B.von Bonsdorff,PhD,
Clive Osmond PhD, Minna K.Salonen PhD,
Eero Kajantie,MD PhD, Johan G.Eriksson,MD

Introduction

- ・小児期の発達は、将来の骨質と関連があると言われている。一方で、骨折のリスクと関連していることはあまり知られていない。
- ・我々は、Helsinki Birth Cohort studyの男女を80歳(68-80歳)までフォローし、出生時体重・小児期の11歳までの発達と老齢時のhip fractureと骨粗鬆症の薬物治療の導入との関連について調査した。

Introduction (改訂例)

- 小児期の生活と将来の骨質の関連が注目されている。
- DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説:
 - 小児期の生活がプログラミング修飾、将来の健康に影響する例) 出生時体重、小児期の成長と心血管疾患、代謝疾患の関連
- 出生時体重、小児期の成長と筋骨格系への影響
 - 低出生体重、成長遅延は骨密度・骨強度の低下と関連
 - 小児期の成長と将来の筋力や体力は関連する
大腿骨近位部骨折の発生に関連するかもしれない

小児期の成長と骨折に関する過去の報告 (Intro追加例)

- 出生時体重と将来の骨折は関係ない



- Helsinki Birth Cohort Study (HBCS)
 - 7-15歳の中に身長体重の増加が少ないと大腿骨近位部骨折が多い
 - 1-12歳に身長増加が大きく、BMI増加が少ない女性は大腿骨近位部骨折の危険性が高い

- 小児期の成長が早いと骨が強い可能性



- 高身長は大腿骨近位部骨折の危険因子

本研究の目的

- どの時期の成長が老年期の骨に重要なのか明らかにする

- 出生体重
- 小児期の成長(11歳まで)



- 大腿骨近位部骨折の発生(80歳まで)
- 骨粗鬆症治療薬の使用の有無

仮説

出生時の体重は大腿骨近位部骨折とは関連がない
思春期前の成長は関連がある

Material and Methods

- Helsinki Birth Cohort study(HBCS)では1934~1944年にヘルシンキの2カ所の病院で出生した13345人をまず抽出した。
- 早産児(37週未満の出生)は除外。データ紛失した被験者も除外された。
- 最終的に8345人が解析に組み込まれた。

Materials and Methods改訂例



Infant and childhood measures

- 新生児の誕生日、体重、身長データが病院の記録より収集された。
- 乳児期と小児期の体重と身長データが学校の記録などから収集された。
- 母親の最終月経から妊娠期間が同定された。
- 父親の最も高かった職業ステータスに基づいて小児期の社会経済的状況が確認された。それぞれ中流階級以上、中流階級以下、労働者と振り分けられた。その後本人の社会経済的状況も確認された。

Hip fracture

- Hip fractureの情報は1971-2013年の病院の記録より収集した。
- Hip fractureは大腿骨頸部骨折、大腿骨転子部骨折、大腿骨転子下骨折での入院歴が確認された。

Pharmacotherapy for osteoporosis

- 1995–2011年の間に、骨粗鬆症に対する薬の購入歴が保険機関の記録から収集された。
- 骨粗鬆症薬にはビスホスホネート薬単剤あるいは組み合わせが記録された。他にはテリパラチド製剤、カルシトニン製剤、ラロキシフェンがの使用も記録された。
- Corticosteroid Userは、hip fractureを起こす前から2剤以上のステロイド剤を購入した人と定義された。
- Estrogen Userは、hip fractureを起こす前から6回以上エストロゲン製剤を購入した人と定義された。

Statistics

- 統計は、年齢・小児期と成人期の社会経済的状況・骨代謝に影響を及ぼす薬剤(ステロイド・エストロゲン製剤・骨粗鬆症薬)に対してコックス比例ハザードモデルを使用した。

Table 1. Characteristics of men and women born full term (37 weeks of gestation) in the Helsinki Birth Cohort Study

	Included in the analyses				Not included in the analyses			
	Men (n=4378)		Women (n=3967)		Men (n=1873)		Women (n=1795)	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Gestational age, weeks	4378	40.1 (1.4)	3967	40.1 (1.4)	1873	40.1 (1.4)	1795	40.2 (1.4)
Age, years ^a	4378	29.6 (2.7)	3967	29.6 (2.7)	1873	30.4 (2.9)	1795	30.4 (3)
Height, cm								
Birth	4353	50.7 (1.8)	3931	50 (1.7)	1859	50.7 (1.8)	1785	50 (1.7)
2 years	4377	86.7 (3.1)	3964	85.5 (3.1)	1871	86.6 (3.3)	1794	85.5 (3.3)
7 years	4374	120.8 (4.8)	3965	119.9 (4.7)	291	120.5 (5)	269	119.8 (4.9)
11 years	4374	141.4 (5.9)	3966	141.5 (6.4)	182	140.3 (5.9)	160	141.2 (6.3)
Weight, kg								
Birth	4378	3.51 (0.46)	3967	3.37 (0.44)	1873	3.49 (0.45)	1795	3.35 (0.43)
2 years	4378	12.4 (1.1)	3967	11.9 (1.2)	1873	12.3 (1.2)	1794	11.9 (1.2)

7 years	4376	22.5 (2.7)	3966	22.2 (2.9)	294	22.5 (2.6)	274	22 (2.7)
11 years	4375	33.7 (4.6)	3964	34.3 (5.8)	183	33.2 (4.5)	160	33.7 (5.3)
Body mass index, kgm⁻²								
Birth	4353	13.6 (1.2)	3931	13.4 (1.2)	1859	13.5 (1.2)	1785	13.4 (1.2)
2 years	4377	16.7 (1.2)	3964	16.4 (1.2)	1871	16.6 (1.2)	1795	16.4 (1.3)
7 years	4369	15.5 (1.1)	3958	15.5 (1.3)	290	15.5 (1.1)	267	15.4 (1.3)
11 years	4368	16.8 (1.5)	3961	17.1 (1.9)	183	16.9 (1.5)	159	16.9 (1.8)
	N	%	N	%	N	%	N	%
Father's highest	4325		3915		1791		1679	
occupational status								
Upper middle	18		16		20		18	
Lower middle	24		25		24		25	
Laborer	58		59		57		58	
Maximum social class in	4134		3645		1639		1518	
adulthood								
Upper middle	15		10		18		10	
Lower middle	24		54		24		48	
Self-employed	10		9		11		11	
Laborer	51		28		47		31	
Corticosteroid user ^b	4378	10	3967	16	1873	10	1795	13
Estrogen user ^c	4378	NA	3967	51	1873	NA	1795	47

Note. SD, standard deviation; NA, not applicable

Result①

- 男性群では、2-7歳の間的身長の伸びが中間の人に比べ、小さい人・大きい人が将来hip fractureを起こす可能性が高かった。
- 男性群で、7-11歳の間BMIの増加が中間の人に比べ、小さい人・大きい人が将来hip fractureを起こす可能性が高かった。
- 女性群では、出生時体重や小児期の発達は将来のhip fractureのリスクと関連がなかった。

Result②

- 男性群では、出生時体重や小児期の発達は老齢時の骨粗鬆症の薬物治療の導入のリスクとは関連がなかった。
- 女性群では、2-7歳の間体重(HR 0.85;95% CI 0.77-0.94)やBMI(HR 0.86;95% CI 0.78-0.95)の増加が大きい人では老齢時の骨粗鬆症の薬物治療の導入のリスクが低下していた。

Table 2. Adjusted hazard ratios (HR) for all hip fractures and hip fractures sustained at the age of 50 or older per one SD increase in conditional growth.

	Men						Women					
	All hip fractures			Hip fractures at 50+ years			All hip fractures			Hip fractures at 50+ years		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Height												
Birth	1.01	0.84-1.2	0.940	1.02	0.83-1.25	0.849	1.00	0.82-1.22	0.988	1.01	0.82-1.24	0.950
Birth quadratic	1.07	0.99-1.16	0.110	1.04	0.94-1.16	0.419	NA			NA		
0 to 2 years	1.16	0.95-1.41	0.155	1.15	0.92-1.43	0.231	1.06	0.86-1.31	0.590	1.08	0.87-1.34	0.505
2 to 7 years	1.21	1.02-1.42	0.026	1.21	1.01-1.45	0.045	1.14	0.92-1.41	0.228	1.14	0.92-1.42	0.234
2 to 7 years quadratic	1.18	1.09-1.27	0.000	1.18	1.08-1.29	0.000	NA			NA		
0 to 11 years	1.12	0.91-1.38	0.275	1.01	0.80-1.28	0.935	0.97	0.8-1.18	0.767	1.00	0.82-1.22	0.998
Weight												
Birth	0.99	0.81-1.21	0.926	1.02	0.81-1.27	0.896	0.89	0.72-1.1	0.289	0.91	0.73-1.14	0.407
0 to 2 years	1.24	1.02-1.52	0.036	1.26	1.00-1.58	0.048	1.18	0.95-1.47	0.128	1.20	0.96-1.50	0.104

2 to 7 years	1.17	0.96-1.42	0.123	1.17	0.93-1.47	0.174	1.01	0.82-1.25	0.920	1.03	0.82-1.28	0.82
2 to 7 years												
quadratic	1.07	0.97-1.17	0.162	1.06	0.95-1.19	0.304	NA			NA		
7 to 11 years	1.02	0.85-1.22	0.849	0.99	0.78-1.25	0.902	0.85	0.69-1.04	0.117	0.88	0.71-1.09	0.24
7 to 11 years												
quadratic	1.06	0.99-1.14	0.092	1.00	0.88-1.13	0.951	NA			NA		
BMI												
Birth	1.00	0.81-1.22	0.977	1.00	0.80-1.26	0.972	0.87	0.7-1.07	0.190	0.89	0.71-1.11	0.30
0 to 2 years	1.13	0.92-1.39	0.228	1.15	0.92-1.44	0.215	1.15	0.92-1.43	0.222	1.15	0.92-1.44	0.22
2 to 7 years	1.14	0.93-1.4	0.207	1.18	0.94-1.48	0.164	0.95	0.77-1.18	0.648	0.97	0.78-1.21	0.77
7 to 11 years	0.99	0.84-1.16	0.867	0.99	0.81-1.20	0.881	0.87	0.7-1.08	0.210	0.90	0.72-1.12	0.33
7 to 11 years												
quadratic	1.11	1.04-1.18	0.001	1.07	0.98-1.16	0.162	NA			NA		

NA, not applicable

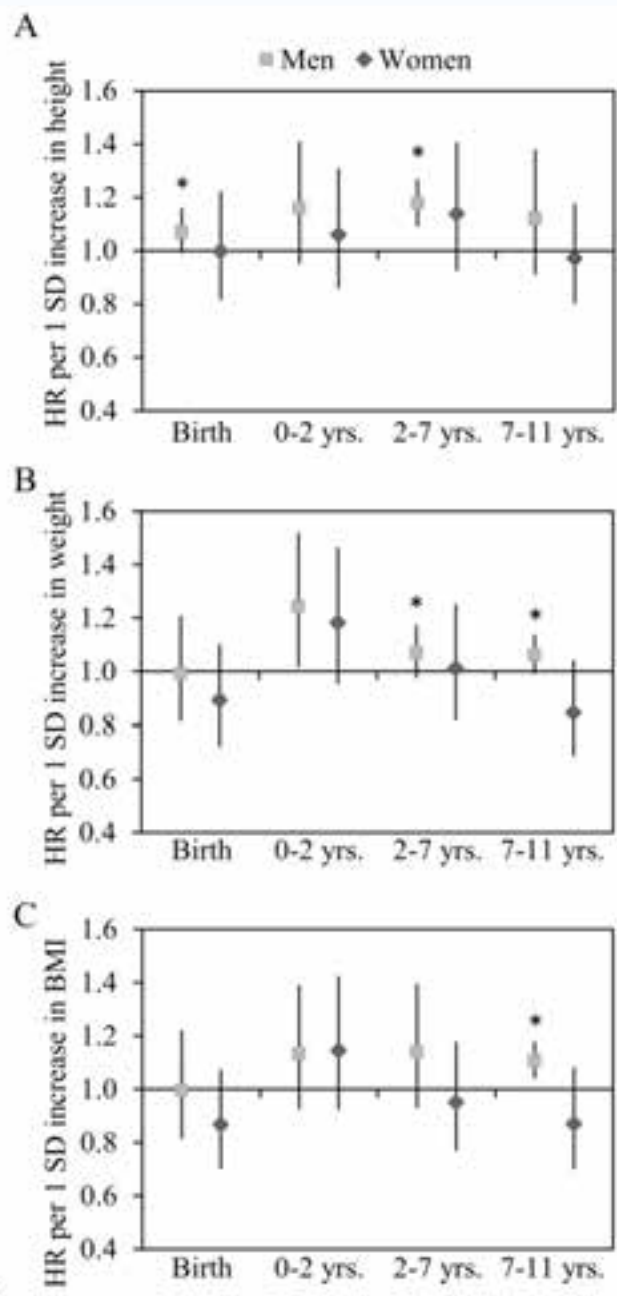


Figure 1

Discussion①

- 成人期での高身長は将来のhip fractureのリスクがあると報告されている。
- 2-7歳での身長発育速度の速さは将来の骨強度と関係があると報告されている。低身長は栄養不足を反映し、骨脆弱性との関係があるのかもしれない。
- 栄養不足は2-7歳での体重増加不良や低いBMIと関連し、女性で骨粗鬆症のリスクを増やすのかもしれない。
- 女性では除脂肪体重も骨の発育と関連があると言われており、低体重やBMIでは筋肉量が少なく、骨脆弱性につながる可能性がある。

Discussion②

- 過剰に脂肪が蓄積した肥満児では早熟や発育の遅れが見られることがあり、発育の遅れは思春期の骨強度を低下させる。
- 肥満児は骨発育がむしろ良いとの報告がしばしば見られるが、これは脂肪量に比して、除脂肪量が高いためであると最近のstudyで報告されている。よって、低体重児では将来骨脆弱性が予測される。
- このスタディのlimitationはhip fracture以外の骨折を解析できなかったこと、80歳以上の高齢者へこれらの結果を適応できないこと。

Summary

- 男性では小児期の身長・BMIの発育が将来のhip fractureのリスクに関連した。小児期の発育は骨粗鬆症治療の導入とは関連しなかった。
- 女性では小児期の発育が将来のhip fractureのリスクに関連しなかった。小児期の体重・BMIの発育は骨粗鬆症治療の導入と関連した。
- 小児期の発育環境をさらに改善すれば、将来のhip fractureや骨粗鬆症の発症を減らせるかもしれない。
- 小児期の発育状態から将来のhip fractureや骨粗鬆症のリスクを早くから認識することができるかもしれない。