

## Does iron therapy have a place in the management of all breath-holding spells?

泣き入りひきつけ（憤怒けいれん）治療において鉄剤の役割があるか

M€ujgan Arslan,

Pediatrics International (2021) 63, 1344–1350 doi: 10.1111

**Background:** Aim of this study was to analyze the effect of iron therapy in children with breath-holding spells, irrespective of their hemoglobin level.

**背景：**この研究の目的はヘモグロブリンの値にかかわらず、泣き入りひきつけにおける鉄の効果を解析することにある。

**Method:** All of the children were evaluated in terms of age, sex, age at onset of the attack, attack frequency, type of breath-holding spell, family pedigree, laboratory values. All enrolled patients were given iron at the dose of 4 mg/kg/day as a single daily dose for 3 months. Patients were called for follow-up appointments 1 and 3 months after the initiation of treatment to record the frequency and severity of spells.

**方法：**この研究に参加した全ての小児について、年齢、性、発症時の年齢、発作の頻度、泣き入りひきつけの型、家族歴、検査値を評価した。参加した全ての患児に 3 ヶ月間 4 mg/kg/day の鉄剤を 1 日 1 回投与した。患者は治療開始後発作頻度と重症度を記録するために 1, 3 ヶ月フォローした。

**Results:** The mean age of the patients was 12.50±9.51 months. Patients were divided into two groups according to the hemoglobin level. The frequency of anemia in children with spells was recorded as 27%. Out of 100 patients treated with iron, 43% showed complete remission at the end of 1 month. At the end of the 3 months, percentage of complete responders increased to 80%. After three-month of iron treatment, 96.2% of the anemic and 73.97% of the non-anemic patients were spell-free. Eight children had mild adverse effects after iron therapy that did not require dose modification.

The triggering factors were significantly different between the genders (P = 0.010). The crying rate was higher in females, whereas the trauma rate was higher in males.

The frequency of anemia in children with breath-holding spells was recorded as 27% (n = 27), whereas it was absent in 73% (n = 73).

**結果：**患者の平均年齢は 12.50±9.51 ヶ月であった。ヘモグロビンの値によって患者を 2 群に分類した。泣き入りひきつけ発作のある小児での貧血の頻度は 27%であった。**鉄剤で治療された患者 100 人の内 43%が 1 ヶ月後には完全に寛解した。3 ヶ月後には 80%に増加した。3 ヶ月間の鉄剤による治療後、貧血気味の患者の 96.2%、貧血のない患者の 73.9%において発作が全くなかった。**8 人で鉄治療による副作用が見られたが、鉄投与には影響しなかった。

発作の引き金となる因子は性間で有意に異なった(P = 0.010)。女児では泣くことによることが多く、男児では外傷がきっかけになることが多かった。

泣き入りひきつけを起こす小児の貧血の頻度は 27%であったが、73%では貧血はなかった。

Breath-holding spells are non-epileptic paroxysmal events of infancy with a reported prevalence of 3-5% in the general population. They occur between the ages of 6 months and 4 years.

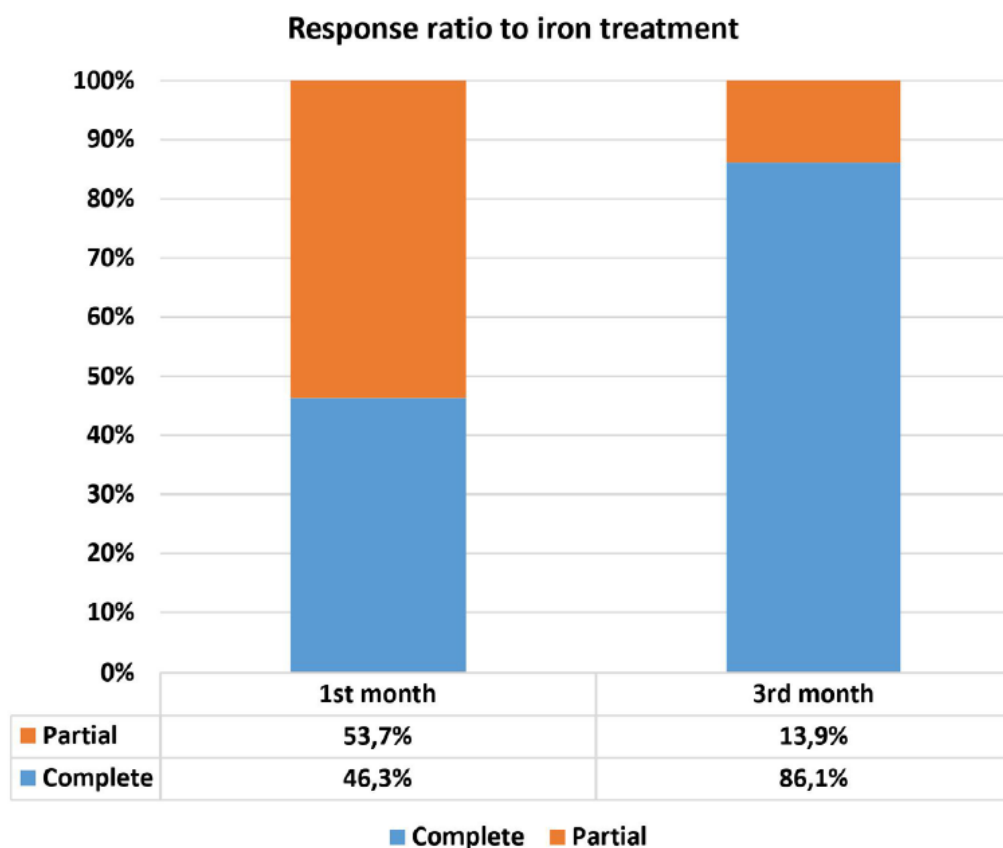
These spells are usually triggered by physical or emotional stimuli and have a benign prognosis in the long term. However, severe attacks may be complicated by apnea, bradycardia, tonic-clonic movements, loss of consciousness,

seizures in up to 15% of children with breath-holding spells. The majority of clinicians support that there is a need for an effective intervention to reduce or stop hypoxic episodes. In children

with low-frequency spells, parental counseling and reassurance are just enough; however, high-frequency spells may result in anxiety to the parents.

泣き入りひきつけは全人口の 3-5%を占める乳児の非癲癇（てんかん）性発作である。生後 6 ヶ月から 4 歳の間発症するこの発作は一般に身体的、精神的な刺激によって誘発され、長期的には予後の良い疾患である。しかし、重症発作、例えば無呼吸、遅脈、間代性運動、意識消失、けいれんが 15%の泣き入りひきつけの児で見られる。多くの臨床医は低酸素状態を軽減または無くすために有効な介入が必要であると感じている。発作頻度の少ない小児においては、両親へのカウンセリングと安心感を与えることで十分であるが、発作頻度の多い場合は両親の不安が大きい。

## 鉄治療に対する反応率



## 貧血および非貧血グループの統計および臨床データの比較

		Children with anemia <i>n</i> (%)	Children without anemia <i>n</i> (%)	<i>P</i>
Gender	Female	14 (51.9)	44 (60.3)	0.451
	Male	13 (48.1)	29 (39.7)	
Spell type	Cyanotic	24 (88.9)	54 (74.0)	0.131
	Pallid	2 (7.4)	12 (16.4)	
Spell frequency	Mixed	1 (3.7)	7 (9.6)	0.359
	0–1 spell/month	12 (44.4)	36 (49.3)	
	1–2 spells/week	10 (37.0)	19 (26.0)	
	2–3 spells/week	2 (7.4)	8 (11.0)	
Duration of spell	1–2 spells/day	3 (11.1)	10 (13.7)	0.097
	A few seconds	8 (29.6)	27 (37.0)	
	<1 min	8 (29.6)	29 (37.7)	
	1–5 min	8 (29.6)	15 (20.5)	
Family history	5–10 min	3 (11.1)	2 (2.7)	0.678
	Absent	22 (81.5)	62 (84.9)	
	Present	5 (18.5)	11 (15.1)	
		( <i>n</i> = 27)	( <i>n</i> = 73)	
		Mean ± SD Median (min–max)		
Age	Month	11.48 ± 9.75 12 (1–36)	12.87 ± 9.46 12 (1–48)	0.518

NS: Not significant according to Chi-square test in categorical variables and Mann-Whitney U test in age variable.

It is not known how iron deficiency causes breath-holding spells. It may involve iron in catecholamine metabolism and enzymes and neurotransmitters' functioning in the central nervous system. The correction of attacks during treatment with iron may be related to the functional restoration of these neurotransmitters.

The majority of children had their spells after the first year of life, and none had episodes beyond four years old. We found that the mean age of occurrence was 12.5 months.

何故鉄不足が泣き入りひきつけの原因となるかについては解っていない。鉄が、カテコールアミン代謝や中枢神経における酵素や神経伝達物質機能に関与しているからかもしれない。鉄剤治療による発作の改善は神経伝達物質の機能回復と関連しているかもしれない。

大部分の小児は1歳過ぎてから発作を起こし、4歳以後は発作を起こさない。著者等の研究では発症の平均月齢は12.5ヶ月であった。(注：日本では6-9ヶ月が最も多く、2歳では患者の3%のみになるとされている。)

A genetic causative factor may be responsible for the disease, and autosomal-dominant inheritance is suggested. A family history of spells was reported in 16% of the first-degree relatives in our series.

According to the results, anemic patients do not have more frequent spells or spells that last longer than the nonanemic group.

In a study by Hamet et al., 180 children with breath-holding spells were evaluated, 61% of children had iron deficiency/iron deficiency anemia, and a high frequency of attacks correlated with low levels of ferritin and iron.

Besides iron, refractory cases of breath-holding spells have been treated successfully with piracetam. Only seven patients needed piracetam for treatment. After a 3-month

piracetam treatment, 71.4% of patients were spell-free; the rest had a partial resolution.

この疾患と遺伝因子は関連しており、常染色体優性遺伝が疑われている。発作の家族歴は

著者等の研究では 18%に見られている。

この研究の結果から貧血気味の患者では貧血のない患者より発作は長引かない。Hamet 等の研究では 180 人の泣き入りひきつけ児のうち 61%が鉄不足/鉄欠乏性貧血があり、フェリチンや鉄の低値と関連していた。

著者等の研究において難治性の症例には、鉄に加えてピラセタムを追加することによって、治療が上手くいった。7名の患者でのみピラセタムの治療を要した。治療 3 ヶ月後には、この難治の症例の 71%で発作がなくなった。残りの 2 名は部分寛解であった。

Conclusions: This study confirmed that iron therapy reduces spell frequency regardless of anemia in all breathholding spells. A three-month empiric iron therapy should be offered to all children with spells.

結論：この研究では貧血の有無にかかわらず、鉄剤の投与が全ての児の泣き入りひきつけ発作頻度を減少させた。泣き入りひきつけのある全ての児に 3 ヶ月間鉄剤を投与すべきである。