

# フェニトイン (CAS no. 57-41-0)

## 文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
-	○	○	-	-	○	-	○

○：既存知見から示唆された作用

-：既存知見から示唆されなかった作用

\*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

フェニトインの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、高用量においてはほ乳類の生殖及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆され、疫学的調査の報告において、投与歴と血清中ホルモン濃度等の低値等との間に関連性が認められた。

### (1) 生殖影響

- Tamura ら(2000)によって、排卵誘導処置(26日齢にウマ絨毛性ゴナドトロピン皮下投与)後52時間後にフェニトイン70、140mg/kg/dayを単回腹腔投与した雌Wistar Imamichiラットへの影響が検討されている。その結果として、70mg/kg/dayのばく露群で血清中卵巣刺激ホルモン濃度の高値、140mg/kg/dayのばく露群で血清中17 $\beta$ -エストラジオール及びインヒビン濃度の高値、子宮絶対重量の高値、卵巣絶対重量の低値、排卵率及び排卵数の低値、血清中黄体形成ホルモン及び卵巣刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

また、排卵誘導処置(26日齢にウマ絨毛性ゴナドトロピン皮下投与)と同時にフェニトイン140mg/kg/dayを単回腹腔投与した雌Wistar Imamichiラットへの影響が検討されている。その結果として、子宮絶対重量の低値が認められた。

### (2) 甲状腺影響

- de Sandro ら(1991)によって、フェニトイン25、100mg/kg/dayを7日間経口投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中チロキシン濃度の低値、肝臓中5'-デオナーゼ活性の低値、腎臓中5'-デオナーゼ活性の高値が認められた。

また、フェニトイン100mg/kg/dayを14日間経口投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、肝臓中EROD(エトキシレゾルフィン-O-デエチラーゼ)、PROD(ペントキシレゾルフィン-O-デエチラーゼ)、UDPGT(UDPグルクロノシルトランスフェラーゼ)比活性の高値が認められた。

- Schröder-van der Elst ら(1996)によって、フェニトイン50mg/kg/dayを3週間混餌投与した成熟雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中総チロキシン濃度及び遊離チロキシン濃度の低値、血清中総トリヨードチロニン濃度の低値、脳中甲状腺ホルモン関連酵素(ID-II、ME)活性の低値、脳中甲状腺ホルモン関連酵素( $\alpha$ -GPD)活性の高値、肝臓中甲状腺ホルモン関連酵素(T4-UGT、T3-UGT1、 $\alpha$ -GPD、ME)活性の高値が認められた。

- Theodoropoulos ら(1980)によって、フェニトイン 50mg/kg/day を7日間腹腔投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中総チロキシン濃度及び遊離チロキシン濃度の低値、血清中総トリヨードチロニン濃度及び遊離トリヨードチロニン濃度の低値、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

また、甲状腺摘出处置後にフェニトイン 50mg/kg/day を7日間腹腔投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中及び下垂体中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

### (3) 抗エストロゲン様作用

- Olsen ら(2004)によって、フェニトインについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 を用いた細胞増殖試験(E-Screen)が検討されている。その結果として、ダイアジノンは、100 $\mu$ M の濃度において 17 $\beta$ -エストラジオール 30pM による細胞増殖誘導を阻害した。

### (4) アンドロゲン様作用

- Meyer ら(2009)によって、フェニトイン 50 $\mu$ M に48時間ばく露したラット褐色細胞腫細胞 PC-12 への影響が検討されている。その結果として、アンドロゲン受容体発現量の高値、チトクローム P450(CYP3A2)発現量の高値が認められた。
- Gehlhaus ら(2007)によって、フェニトイン 10、100 $\mu$ M に24~48時間ばく露したマウス肝臓がん細胞 1c1c7 への影響が検討されている。その結果として、アンドロゲン受容体の mRNA 発現量の高値、チトクローム P450 (CYP3A11)の mRNA 発現量の高値が認められた。

### (5) 抗甲状腺ホルモン様作用

- Fleckman ら(1981)によって、フェニトイン 20、80、200、400 $\mu$ M に1時間ばく露したラット下垂体前葉培養細胞への影響が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 10 $\mu$ M の濃度でカリウムイオン誘導性甲状腺刺激ホルモン分泌量の低値、IC<sub>50</sub> 値 200 $\mu$ M の濃度で甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性甲状腺刺激ホルモン分泌量の低値が認められた。
- Lim ら(1996)によって、フェニトイン 25、50、100、200 $\mu$ M に1時間ばく露したラット下垂体前葉培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M 以上のばく露区でトリヨードチロニン取り込み率の低値が認められた。
- Davis ら(1986)によって、フェニトイン 50、100、150、200 $\mu$ M に6時間ばく露したラット下垂体前葉培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M 以上のばく露区で基底状態プロラクチン分泌量の低値、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性プロラクチン分泌量の低値が認められた。

また、フェニトイン 50、150 $\mu$ M に18時間ばく露したラット下垂体前葉培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M 以上のばく露区で基底状態プロラクチン分泌量及び mRNA 発現量の低値、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性成長ホルモン mRNA 発現量の低値が認められた。

- Franklyn ら(1985)によって、フェニトイン 50、100、150、200 $\mu$ M に6時間ばく露したラット下垂体前葉培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M 以上のばく露区で甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導性甲状腺刺激ホルモン分泌量の低値が認められた。

また、フェニトイン 50、100、150、200 $\mu$ M に1時間ばく露したラット下垂体前葉培養細胞への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M 以上のばく露区で核中へのトリヨードチ

ロニン取り込み率の低値が認められた。

## (6)疫学的調査

- Isojärvi ら(1990)によって、フェニトインについて、フィンランド Oslo 市にてフェニトイン投与男性てんかん患者 17 名(平均年齢  $34.7 \pm 8.6$  歳、平均投与期間 10.4 年)への影響が検討されている。その結果として、対照群 19 名(健常男性、平均年齢 27.5 歳)との比較において、血清中総テストステロン濃度、性ホルモン結合グロブリン濃度、エストラジオール濃度の高値、血清中総チロキシン濃度、遊離チロキシン濃度、デヒドロエピアンドロステロン濃度、プロラクチン濃度及び黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。
- Hegedüs ら(1985)によって、フェニトインについて、デンマーク Copenhagen 市にてフェニトイン投与てんかん患者 23 名(男性 13 名及び女性 10 名、年齢中央値 53 歳、体重中央値 67kg、投与量 200~500mg/day、投与期間 2~38 年)への影響が検討されている。その結果として、対照群 23 名(健常男性及び女性、年齢中央値 50 歳、体重中央値 70kg)との比較において、甲状腺容積の高値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、血清中総チロキシン濃度の低値、血清中遊離体チロキシン存在率の低値が認められた。
- Kruse ら(1987)によって、フェニトインについて、ドイツ Würzburg 市にて、フェニトイン投与男性てんかん患者 12 名(年齢中央値 14.2 歳、投与量 4.4mg/kg/day、血清中濃度中央値 9.2mg/L)への影響が検討されている。その結果として、対照群 29 名(健常男性 19 名及び女性 10 名、年齢中央値 12.4 歳)との比較において、血清中基底状態カルシトニン-1 及びカルシトニン-2 濃度の低値、カルシウムイオン誘導性血清中カルシトニン-1 及びカルシトニン-2 濃度の低値、カルシウムイオン誘導性血清中カルシトニン-1 及びカルシトニン-2 濃度増加率の低値が認められた。
- Murialdo ら(1994)によって、フェニトインについて、イタリアにて抗けいれん剤(フェニトイン、カルバマゼピン、フェニトインのいずれか)投与歴がある寛解性男性てんかん患者 35 名(5 年間以上発作なし、平均年齢 25 歳)への影響が検討されている。その結果として、フェニトイン単独投与群 7 名と対照群 17 名(健常男性、平均年齢 26 歳)との比較において、血清中  $\beta$ -エストラジオール濃度、プロラクチン濃度及び性ホルモン結合グロブリン濃度の高値、血清中ジヒドロテストステロン濃度及び遊離テストステロン濃度の低値が認められた。
- Levesque ら(1986)によって、フェニトインについて、米国 Massachusetts 州にて側頭葉てんかん男性患者 16 名(平均年齢  $37.1 \pm 5.0$  歳)への影響が検討されている。その結果として、フェニトイン投与群男性 3 名と対照群 8 名(健常男性、年齢適合)との比較において、血清中総デヒドロエピアンドロステロンスルファート濃度の低値が認められた。  
また、側頭葉てんかん女性患者 55 名(平均年齢  $31.3 \pm 8.2$  歳)への影響が検討されている。その結果として、フェニトイン投与群女性 4 名と対照群 13 名(健常女性、年齢適合)との比較において、血清中デヒドロエピアンドロステロンスルファート濃度の低値が認められた。
- Surks と DeFesi(1996)によって、フェニトインについて、米国 New York 州にてフェニトイン単独投与てんかん患者 9 名(男性 5 名及び女性 4 名、血清中フェニトイン濃度  $76.3 \pm 17.9 \mu\text{mol/L}$ )への影響が検討されている。その結果として、対照群 12 名(健常男性 6 名及び女性 6 名、年齢 25~60 歳)との比較において、血清中遊離型チロキシン存在率及びトリヨードチロニン存在率の高値、血清中総チロキシン濃度の低値が認められた。

## 参考文献

- Cohn DF, Axelrod T, Homonnai ZT, Paz G, Streifler M, and Kraicer PF (1978) Effect of diphenylhydantoin on the reproductive function of the male rat. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 41 (9), 858-860.
- Davis JR, Lynam TC, Franklyn JA, Docherty K, and Sheppard MC (1986) Tri-iodothyronine and phenytoin reduce prolactin messenger RNA levels in cultured rat pituitary cells. *Journal of Endocrinology*, 109 (3), 359-364.
- De Sandro V, Chevrier M, Boddaert A, Melcion C, Cordier A, and Richert L (1991) Comparison of the effects of propylthiouracil, amiodarone, diphenylhydantoin, phenobarbital, and 3-methylcholanthrene on hepatic and renal T4 metabolism and thyroid gland function in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111 (2), 263-278.
- Fleckman A, Erlichman J, Schubart UK, and Fleischer N (1981) Effect of trifluoperazine, D600, and phenytoin on depolarization- and thyrotropin-releasing hormone-induced thyrotropin release from rat pituitary tissue. *Endocrinology*, 108 (6), 2072-2077.
- Franklyn JA, Davis JR, Ramsden DB, and Sheppard MC (1985) Phenytoin and thyroid hormone action. *Journal of Endocrinology*, 104 (2), 201-204.
- Gehlhaus M, Schmitt N, Volk B, and Meyer RP (2007) Antiepileptic drugs affect neuronal androgen signaling via a cytochrome P450-dependent pathway. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 322 (2), 550-559.
- Hegedüs L, Hansen JM, Lühdorf K, Perrild H, Feldt-Rasmussen U, and Kampmann JP (1985) Increased frequency of goitre in epileptic patients on long-term phenytoin or carbamazepine treatment. *Clinical Endocrinology*, 23 (4), 423-429.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, and Myllylä VV (1990) Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Archives of Neurology*, 47 (6), 670-676.
- Kruse K, Süss A, Büsse M, and Schneider P (1987) Monomeric serum calcitonin and bone turnover during anticonvulsant treatment and in congenital hypothyroidism. *Jornal de pediatri*, 111 (1), 57-63.
- Levesque LA, Herzog AG, and Seibel MM (1986) The effect of phenytoin and carbamazepine on serum dehydroepiandrosterone sulfate in men and women who have partial seizures with temporal lobe involvement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63 (1), 243-245.
- Lim CF, Loidl NM, Kennedy JA, Topliss DJ, and Stockigt JR (1996) Drug effects on triiodothyronine uptake by rat anterior pituitary cells *in vitro*. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 104 (2), 151-157.
- Makatson A, Michal D, Eduard U, Bakos J, and Jezova D (2005) Neuroendocrine changes in adult female rats prenatally exposed to phenytoin. *Neurotoxicology and Teratology*, 27 (3), 509-514.
- Meyer RP, Gehlhaus M, Schwab R, Bürck C, Knoth R, and Hagemeyer CE (2009) Concordant up-regulation of cytochrome P450 Cyp3a11, testosterone oxidation and androgen receptor expression in mouse brain after xenobiotic treatment. *Journal of Neurochemistry*, 109 (2), 670-681.
- Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, Torre F, Solinas GP, Polleri A, and Tartara A (1994) Sex hormones, gonadotropins and prolactin in male epileptic subjects in remission: role of

the epileptic syndrome and of antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology*, 30 (1), 29-36.

Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Røste LS, and Taubøll E (2004) Antiepileptic drugs inhibit cell growth in the human breast cancer cell line MCF7. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 213 (2), 173-179.

Ostrowska Z, Buntner B, Rościszewska D, and Guz I (1988) Adrenal cortex hormones in male epileptic patients before and during a 2-year phenytoin treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51 (3), 374-378.

Schröder-van der Elst JP, van der Heide D, van der Bent C, Kaptein E, Visser TJ, and DiStefano JJ 3rd (1996) Effects of 5,5'-diphenylhydantoin on the thyroid status in rats. *European Journal of Endocrinology*, 134 (2), 221-224.

Surks MI and DeFesi CR (1996) Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *Journal of American Medical Association*, 275 (19), 1495-1498.

Tamura K, Abe Y, and Kogo H (2000) Phenytoin inhibits both the first ovulation and uterine development in gonadotropin-primed immature rats. *European Journal of Pharmacology*, 398 (2), 317-322.

Taneja N, Kucheria K, Jain S, and Maheshwari MC (1994) Effect of phenytoin on semen. *Epilepsia*, 35 (1), 136-140.

Theodoropoulos T, Fang SL, Azizi F, Ingbar SH, Vagenakis AG, and Braverman LE (1980) Effect of diphenylhydantoin on hypothalamic-pituitary-thyroid function in the rat. *American Journal of Physiology*, 239 (6), E468- E473.

Theodoropoulos TJ, Pappolla MA, Goussis OS, Zolman JC, and Benson DM (1990) Permanent alterations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat following phenytoin exposure *in utero*. *Hormone and Metabolic Research*, 22 (10), 521-523.

(平成 22 年度第 1 回作用・影響評価検討部会 資料 1-2 より抜粋)