

= 증례보고 =

토피라메이트에 의해 발생한 급성 근시 2예

김성욱¹ · 서성관¹ · 허 준¹ · 안기수² · 최봉준²

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실¹, 부산 이안과²

목적 : 간질, 편두통, 비만치료제로 처방되고 있는 토피라메이트(Topamax[®], 한국안센)를 복용한 뒤 발생한 양안의 급성 근시 환자 2예를 경험하여 보고하고자 한다.

증례요약 : 평소 안과적 질환이 없던 24세, 25세 여자가 각각 체중 감소를 위해 토피라메이트를 복용하였고, 이후 발생한 양안의 시력저하를 주소로 본원 외래에 내원하였다. 자세한 문진과 세극등 검사를 포함한 안과적 검사를 시행하였다.

결론 : 세극등 검사상 두 환자 모두에서 수정체-홍채격막의 앞방 이동이 있었고, 이로 인해 앞방이 얇아져 근시가 유발되었음을 확인할 수 있다. Topiramate를 중단하고 조절마비제 투여로 증상이 소실되었다.

〈한안지 49(6):1033-1040, 2008〉

설파제제인 토피라메이트는 다양한 약리학적 기전을 가진 광범위 항 간질 치료제로서 편두통, 양극성 장애, 외상 후 스트레스 장애, 대상포진 후 신경통 등에도 효과를 나타내며, 드물지만 급성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장 등의 안과적 합병증을 유발한다.^{1,2}

저자들은 topiramate를 복용한 뒤 양안에 급격한 굴절력의 변화가 발생한 환자 2명의 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

24세 여자가 당일 아침 갑자기 발생한 양안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 환자는 체중감소를 위해 내원 7일전부터 topiramate 25 mg을 하루에 한번 복용하고 있었다. 평소 안경을 착용한 적도 없었으며 본인이나 가족 중에 안과 질환의 병력도 없었다. 나안시력은 우안 0.02, 좌안 0.02이고, 자동 굴절계로 우안 (-7.25)(-0.75) cyl 5°, 좌안(-8.5)(-0.25) cyl 165°

의 굴절 이상을 보였으며 양안 모두 1.0으로 교정되었다. 안압은 우안 13 mmHg, 좌안 17 mmHg로 측정되었다. 세극등 검사상 결막의 특이 소견은 보이지 않았으며, 각막 상피와 기질에 약간의 부종이 관찰되었다. 양안 앞방 내 염증반응은 없었으며 중심 앞방 깊이는 각막두께의 3배, 주변부 앞방은 얇아져 있었다(Fig. 1). 수정체는 투명했고, 안저에 특이소견은 없었다. 즉시 topiramate의 복용을 중지 시키고 조절마비제를 처방하여 하루 2회 점안하게 하였다. 4일 뒤, 환자의 증상은 소실되었고 나안 시력은 우안 0.8, 좌안 0.8이었으며 자동 굴절계로 우안(+0.25) sph, 좌안(-0.50) cyl 45°로 심한 굴절 이상은 보이지 않았다. 안압은 우안 9 mmHg, 좌안 11 mmHg이었다. 양안 중심 전방 깊이는 각막두께 6배로 깊게 유지되었다(Fig. 2).

증례 2

25세 여자가 이틀 전부터 시작된 양안의 시력저하, 결막의 충혈, 눈물 흘림을 주소로 내원하였다. 환자는 체중감소를 위해 내원 7일전부터 topiramate 25 mg을 하루에 한번 복용하고 있었다. 시력은 우안 0.02, 좌안 0.02이었고, 자동 굴절계로 우안(-7.50)(-0.50) cyl 46°, 좌안(-7.50)(-0.75) cyl 89°의 굴절 이상을 보였으나, 양안 모두 0.6으로 교정되었으며, 편 흡을 사용하였을 경우 양안 모두 0.8로 교정되었다. 안압은 우안 17 mmHg, 좌안 19 mmHg이었다.

〈접수일 : 2007년 9월 11일, 심사통과일 : 2008년 2월 26일〉

통신저자 : 서 성 관

부산시 부산진구 개금동 633-165

인제대학교 부산백병원 안과

Tel: 051-890-6016, Fax: 051-890-6329

E-mail: seossg@hanmail.net

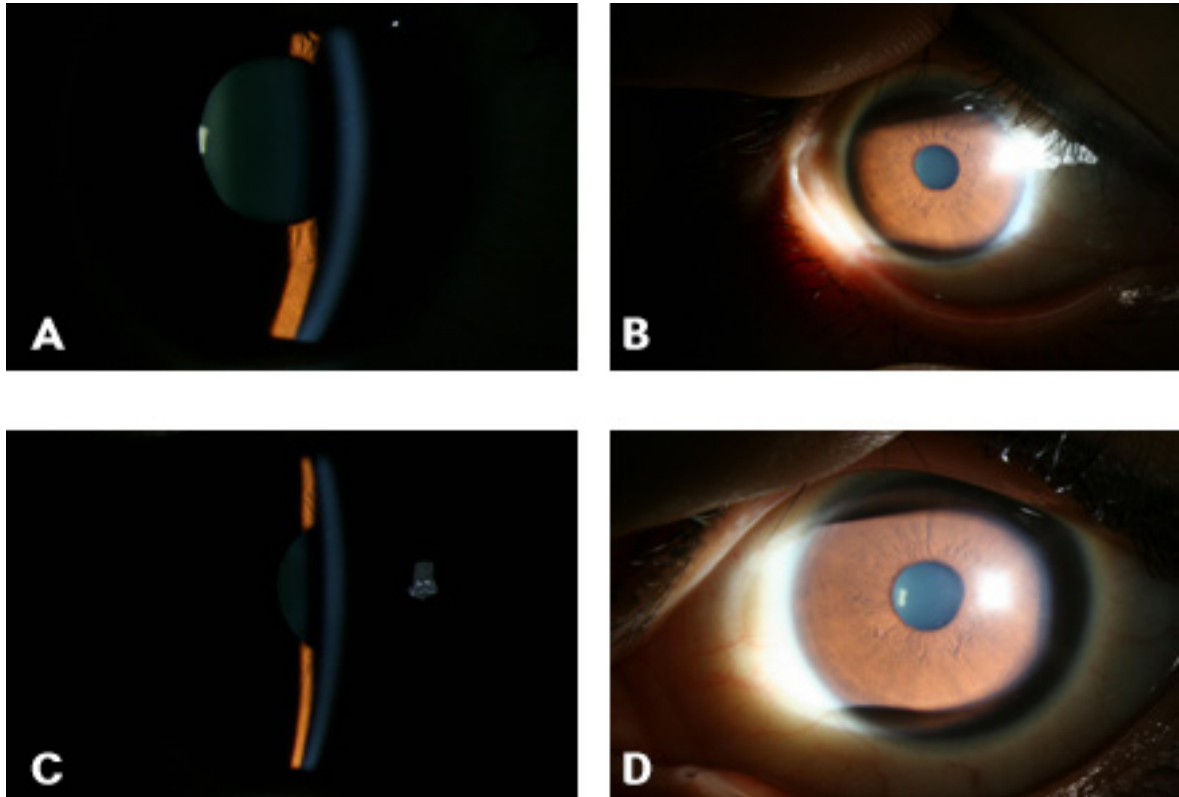


Figure 1. (Case 1) Note shallow anterior chamber (3 corneal thickness deep centrally) at initial presentation. (A) and (B) the right eye; (C) and (D) the left eye.

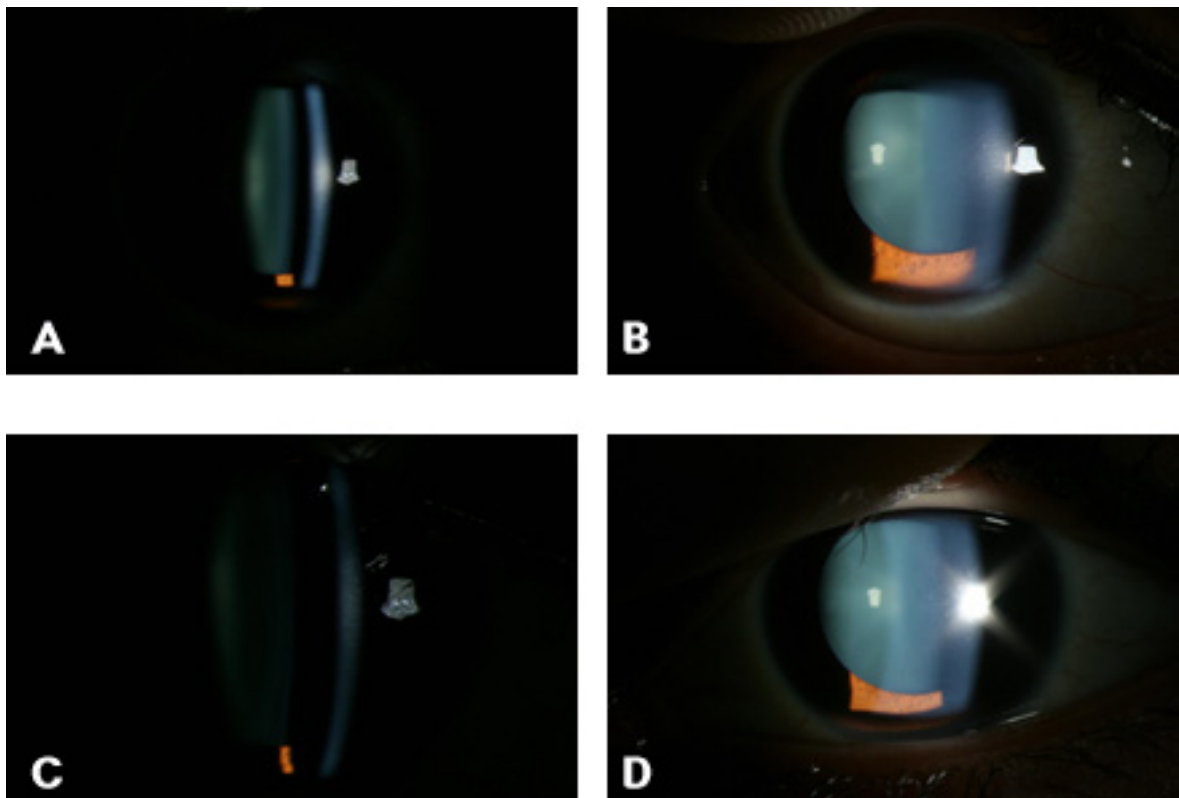


Figure 2. (Case 1) Her anterior chamber deepened (6 corneal thickness deep centrally) with cycloplegics after cessation of topiramate. (A) and (B) the right eye; (C) and (D) the left eye.

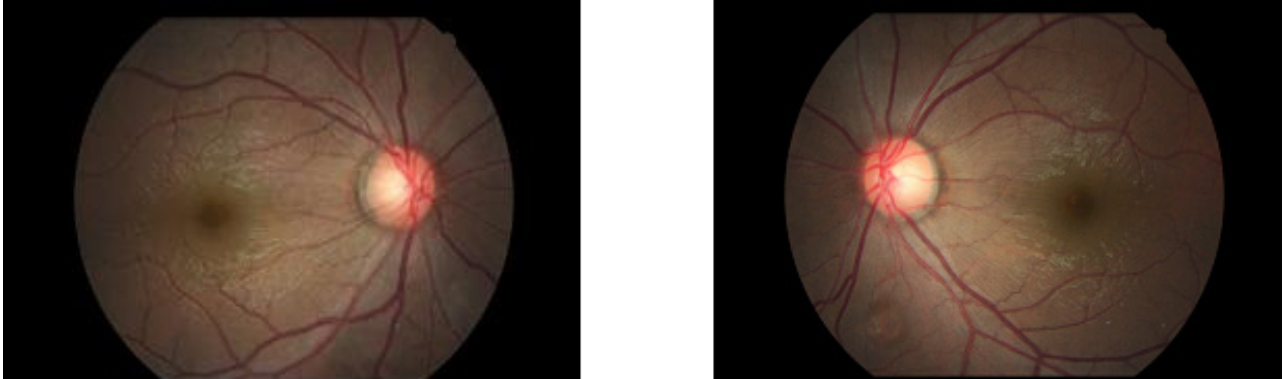


Figure 3. (Case 2) Her fundus photograph suggests no specific finding.

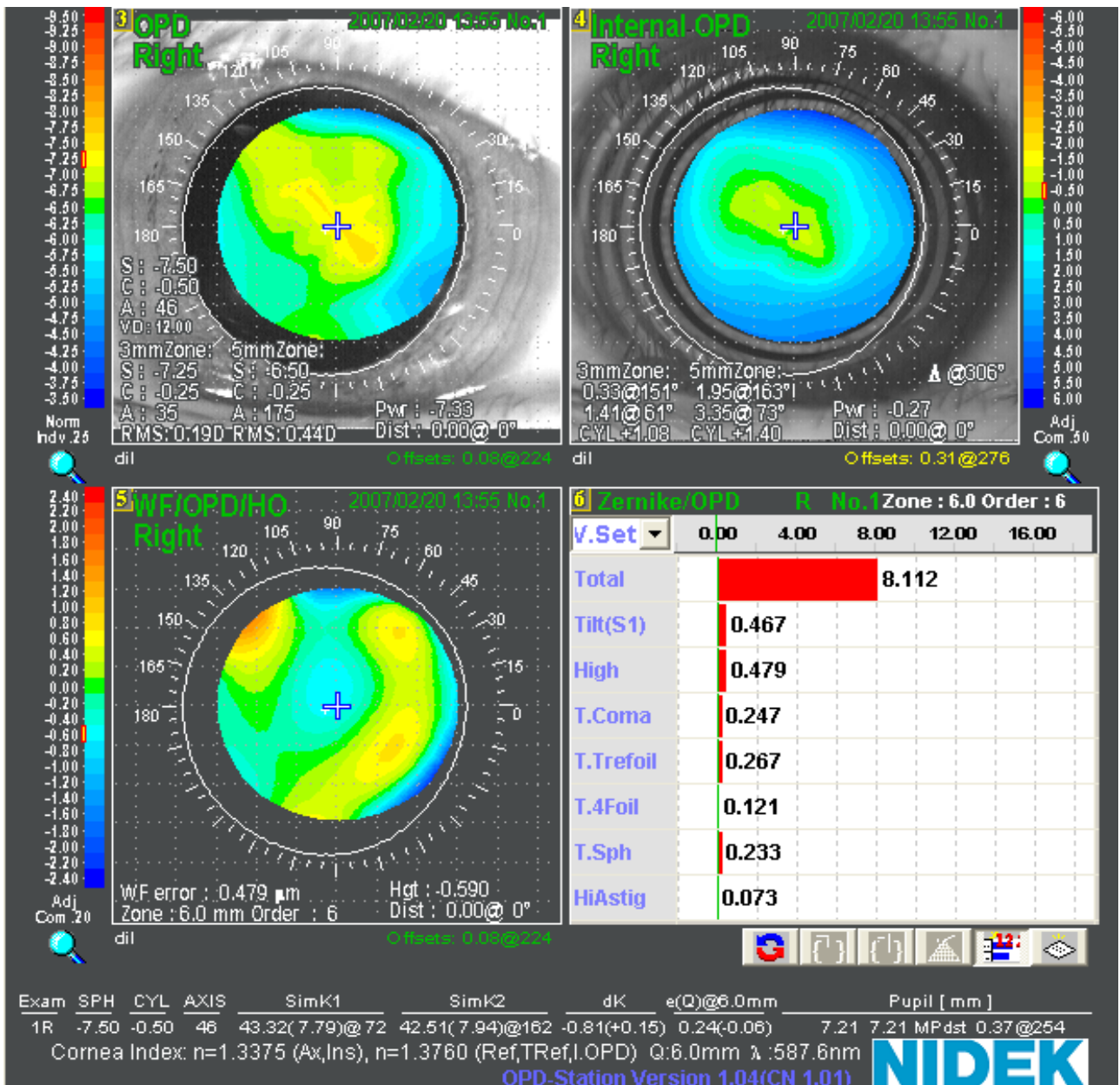


Figure 4. (Case 2) Her OPD scan of the right eye. Note refractive error (-7.50/-0.50×46).

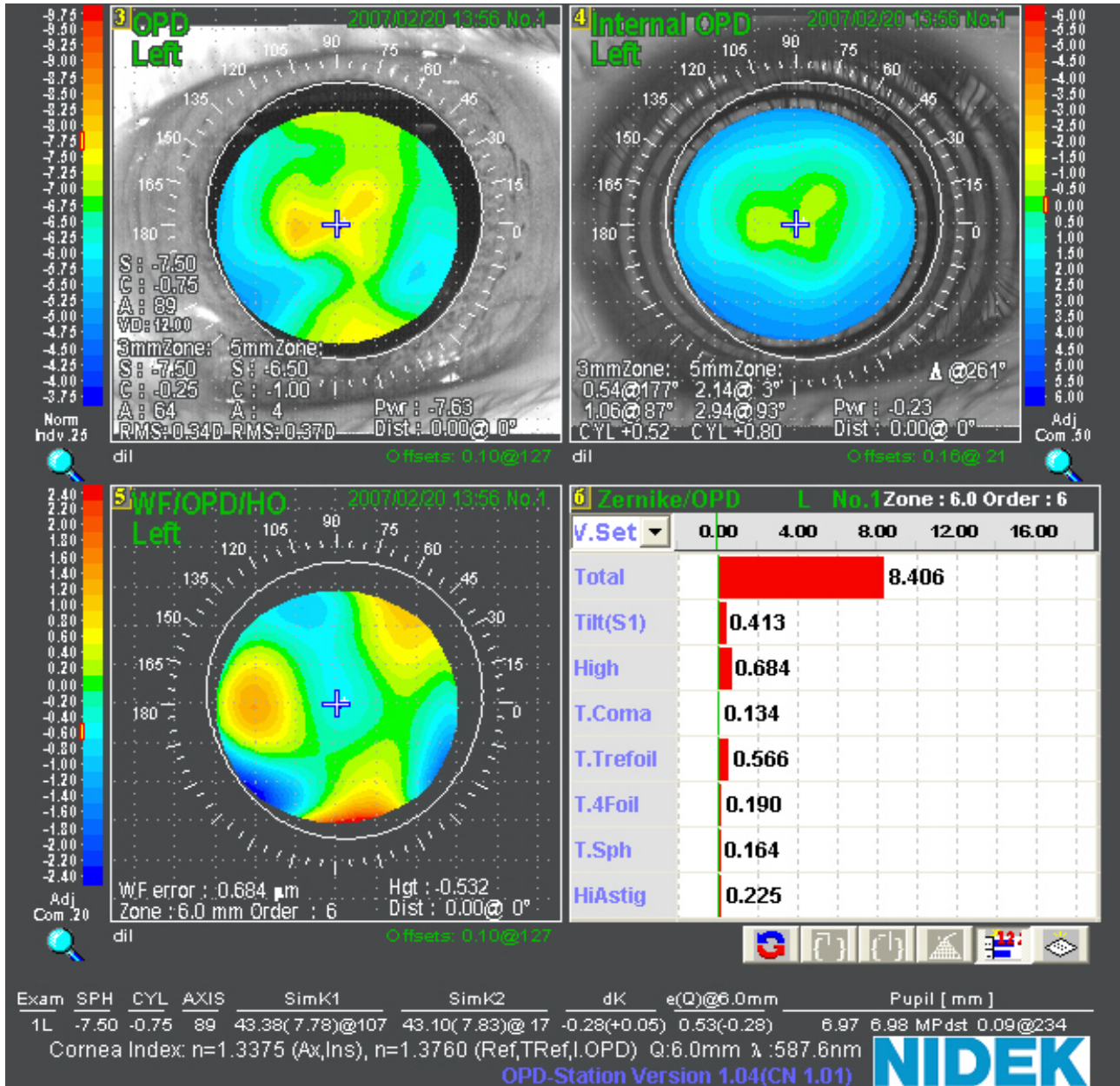


Figure 5. (Case 2) Her OPD scan of the left eye. Note refractive error (-7.50/-0.75×89).

세극등 검사상 결막 부종과 충혈된 소견을, 각막, 수정체는 모두 정상소견을 보였고 중심 전방 깊이는 각막 두께의 3배, 주변부 앞방은 얇아져 있었다. 수정체는 투명했고 안저에 특이소견은 없었으며(Fig. 3), 눈 초음파와 검사에서 특이 소견을 발견할 수 없었다(Fig. 4, 5). 즉시 topiramate의 복용을 중지 시키고, 조절 마비제를 처방하였다. 2일 뒤, 나안시력 우안 1.0, 좌안 0.5이며 자동 굴절계로 우안(-0.25)(-0.75) cyl 180°, 좌안 (-1.00)(-0.50) cyl 90°의 굴절 이상을 보였다. 안압은 우안 10 mmHg, 좌안 10 mmHg이었다. 양안 중심 앞방 깊이는 각막두께 4배로 유지되었다. 5일 후, 양안 나안 시력 1.0이었으며, 자동 굴절

계로 우안(-0.25)(-0.25) cyl 119°, 좌안(-0.50)(-0.25) cyl 92°으로 심한 굴절 이상은 보이지 않았다(Fig. 6, 7). 안압은 우안 11 mmHg, 좌안 11 mmHg이었다. 양안 중심 앞방 깊이는 각막두께 6배로 깊게 유지되었다.

고 찰

Topiramate는 1996년에 미국 FDA의 공인허가를 받았으며, 난치성 부분 간질에 추가치료제(add-on drug)로서 그 효과가 증명되었다.³ 약리학적으로는 세포내에서 kainite 유발 전위를 억제하고 GABA 활성을

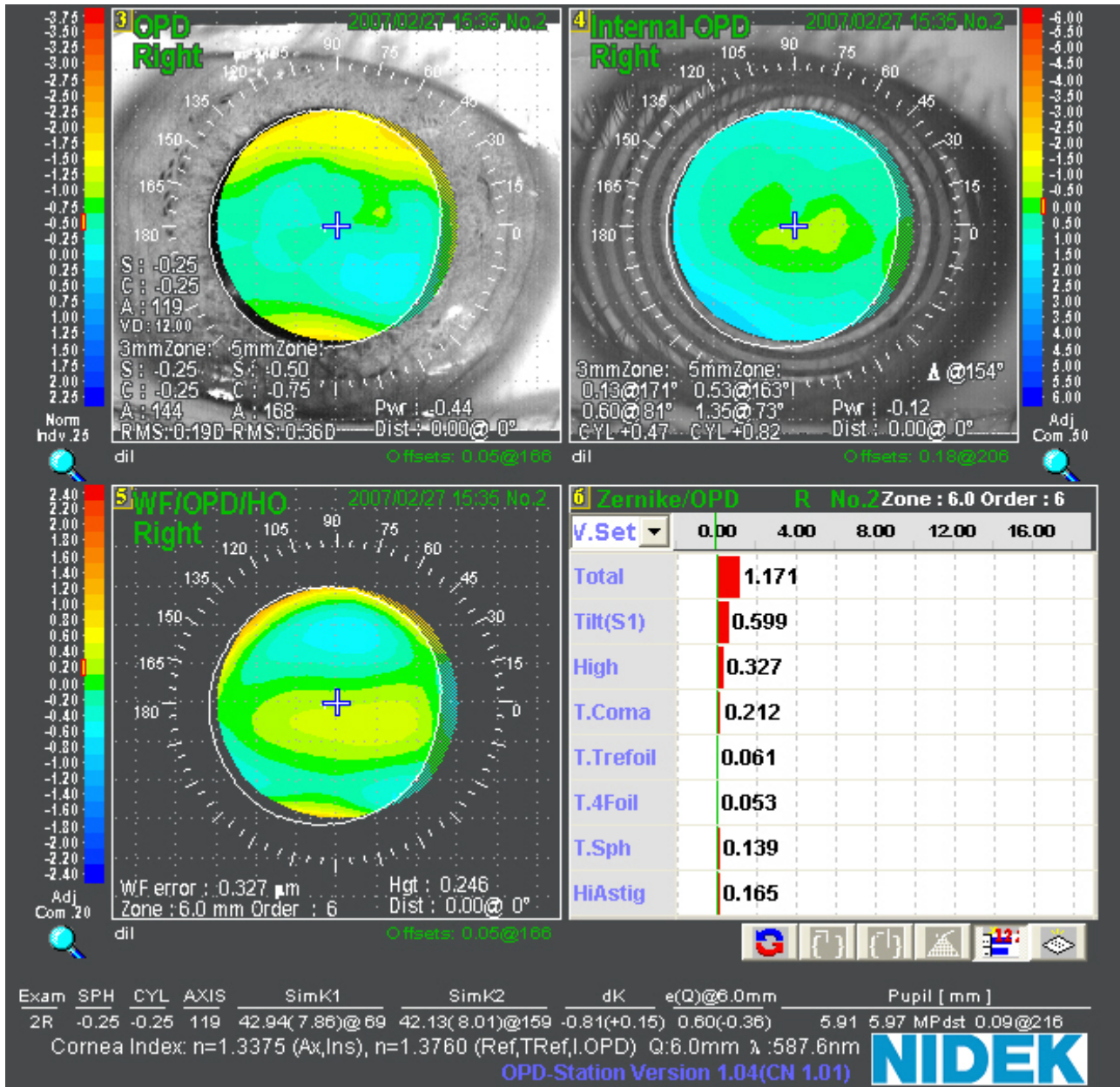


Figure 6. (Case 2) Her refractive error is (-0.25/-0.25×119) with cycloplegics after cessation of topiramate. Right eye.

증강시키며 voltage activated sodium channel과 calcium channel을 억제하고 carbonic anhydrase isoenzyme을 억제하는 등 최소한 5가지의 독립적인 작용을 가지고 있으므로 다양한 발작 형태에도 광범위한 효과를 나타낸다.⁴ 뿐만 아니라 편두통의 예방 및 비만과 제 2형 당뇨병의 치료에도 사용되며, 용량반응 체증감량의 효과가 있다.^{5,6}

초기 topiramate add-on 임상 실험에서 정신서행, 주의력 결핍, 언어문제, 기억력 저하 등 중추 신경계와 관련된 주관적인 인지장애가 비교적 흔한, 중요한 부작용으로 대두 되었다.⁷ 최근의 topiramate 임상시험에서도 주관적인 환자의 호소에 근거한 결과, 인지장

애가 중요한 부작용으로 보고되었으며, topiramate가 투여된 환자의 일부에서 동공차단 없이 급성 폐쇄각 녹내장과 근시를 유발한다는 사실이 증례보고를 통해 알려지게 되었다.⁸⁻¹² Fraunfelder et al¹³은 세계 보건 기구(WHO)를 통하여 topiramate와 연관된 급성 폐쇄각 녹내장 86예와(그 중 17명은 8.75 diopter에 달하는 급성 근시가 발생), 상맥락막 삼출을 동반한 9예의 증례를 포함한 안과적 부작용 115예의 증례를 검토하여, 급성 폐쇄각 녹내장, 급성 근시, 상맥락막 삼출 등이 topiramate 치료에 있어서 같은 범주의 합병증에 속한다는 것을 제시하였다. 한국에서도 Jeon and Kee¹⁴는 topiramate에 의한 급성 폐쇄각 녹내장이 발

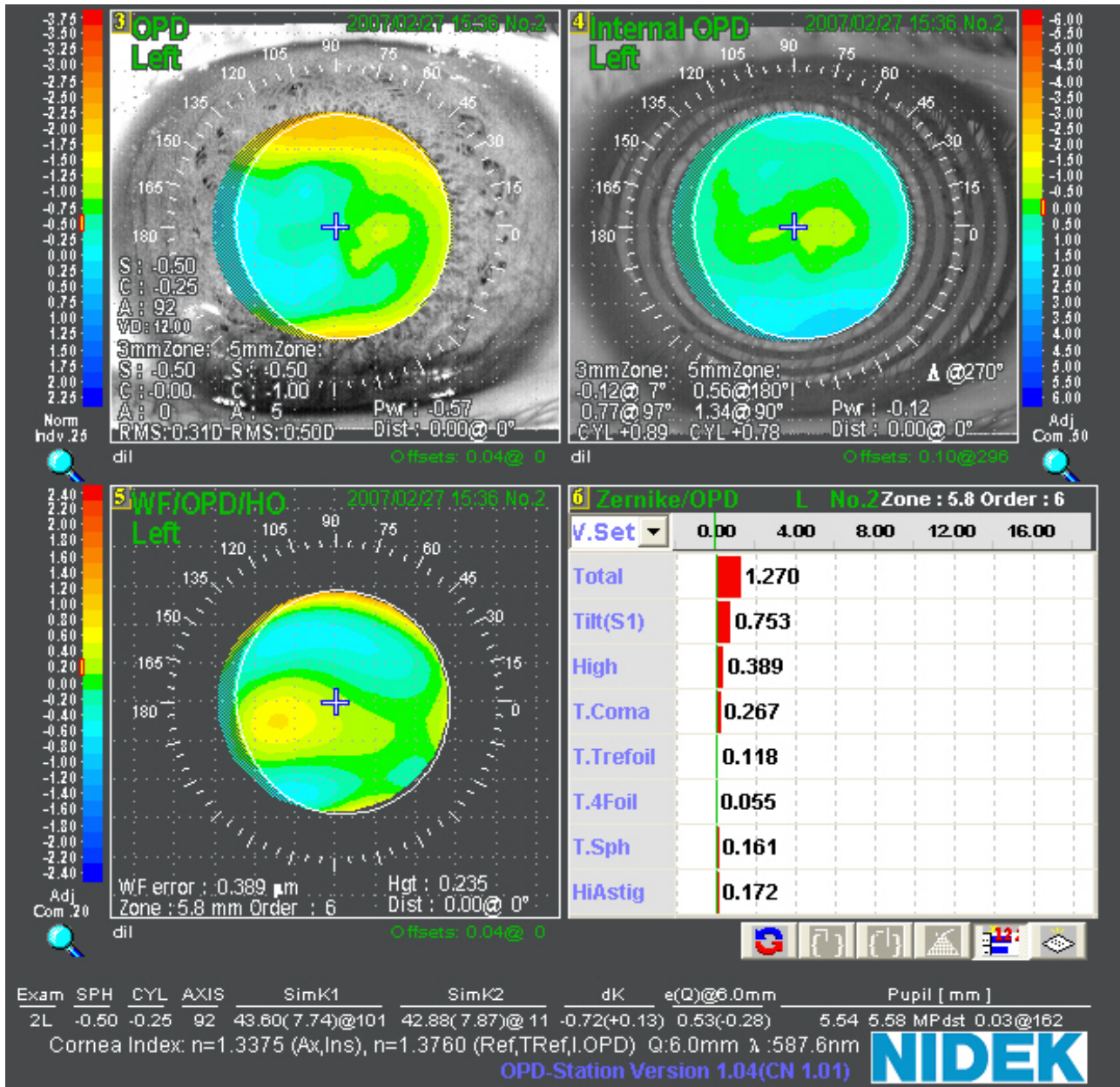


Figure 7. (Case 2) Her refractive error is (-0.50/-0.25×92) with cycloplegics after cessation of topiramate. Left eye.

생한 2예를 보고한 바 있다. 급성근시는 토피라메이트에 의한 드문 이상 반응으로써 Hook et al¹⁵에 의해 최초로 보고되었으며 Acetazolamide, sulfamethoxazole, trimethoprim, indapamide, promethazine, spironolactone, isosorbide dinitrate, bromocriptine, tetracycline, corticosteroids, hydro chlorothiazide, penicillamine, quinine, metronidazole, isotretinoin, aspirin 등의 약제들은 근시 유발과 관련이 있는 약제로 알려져 있다.^{16,17}

Sen et al¹⁸은 topiramate 복용에 있어 수정체의 삼투압 조절 장애에 따른 수정체 부종으로 앞방이 얇아짐으로써 급성 근시가 발생한다고 생각하였으나, 최근의

연구에서는 topiramate가 약한 carbonic anhydrase inhibitor의 효과를 가지고 있거나, prostaglandin과 연관된 효과를 가지고 있는 것으로 생각된다.¹⁷ 더불어 낮은 농도에서 근시를 유발하지 않는 것으로 보아 알려지성 과민 반응으로 생각하기는 어렵다.¹⁹ 초음파를 이용한 연구에서도 섬모체-맥락막 삼출과 섬모체의 부종으로 인한 수정체-홍채 격막 이동에 의해 앞방이 얇아 지며, 이로 인해 급성근시가 유발 된다고 보고 하였다.^{9,20,21}

환자들은 대개 급격한 시력 저하를 주소로 내원하게 되며, 안과검사상 시력저하, 안압 상승, 급성 근시, 눈 떨림, 폐쇄각, 얇은 앞방 등이 관찰되며, 눈꺼풀 연축,

상맥락막 삼출, 눈알주위 부종 및 동통, 공막염, 복시, 안구진탕 등을 보일 수도 있다.¹³

증례 1과 2는 topiramate에 의한 안과적 부작용과 전형적 임상경과를 보인 예이다. 약 복용 1주 후 갑자기 증상이 시작되었고 topiramate를 중단하고 조절마비제를 점안하면서 현저히 호전되어 내원 1주만에 완전히 이전 상태로 회복이 되었다. 증례 2의 경우 특히 결막부종 및 충혈을 보여 동반된 안와연조직염을 생각할 수도 있으나 이것은 약의 부작용으로 나타난 증세이며 복용 약의 중지와 함께 호전되는 양상을 보였다. Jeon and Kee¹⁴의 증례에서도 내원 당시 급성 폐쇄각 녹내장을 의심하여, 그에 해당하는 약물 치료 및 홍채 절제술을 시행하였으나, 초음파생체현미경을 시행하여 모양체맥락막박리와 모양체의 전방회전으로 좁아진 전방각을 확인한 후 조절마비제의 점안과 topiramate의 중단으로 관해를 유도하였다. 토피라메이트에 의한 급성근시는 명확하지는 않으나 이미 기술한 바와 같이 설파게 약제나 아세타졸라마이드와 같은 약물과 동일하게 섬모체의 부종 또는 섬모체 맥락막의 분리에 의한 수정체-홍채 격막 이동에 의해 발생하며 환자의 굴절상태와는 큰 관계가 없으며 주로 여성에게서 토피라메이트에 의한 급성폐쇄각녹내장의 발생 이전의 전구 증상 또는 단독으로도 발생가능하고 토피라메이트에 의한 급성폐쇄각녹내장의 소실이후에도 지속 가능한것으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸

본 증례는 급성폐쇄각녹내장의 발생과 무관하게 -7 디옵터 이상의 고도의 급성근시만 단독으로 나타난 경우로 토피라메이트의 사용시 환자가 시력저하를 호소할 때 안압의 상승유무와 상관없이 급성근시의 발생을 꼭 고려하여 약물에 의한 부작용을 고려하여야 할 것이다.

Topiramate에 의한 근시 및 폐쇄각 녹내장의 치료로는 기저 질환이 있는 경우, 해당과의 전문의와 상의한 뒤 약을 중단하고 조절마비제를 투여하면서 안압상승이 있을 경우 국소적 베타차단제와 경구용 안압하강제를 사용해야 한다.¹³ 조절마비제는 섬모체소대를 긴장시켜 수정체를 뒤로 당김으로써 앞방이 깊어지고 홍채에 밀려 막혀있던 섬유주를 열어 안압을 낮춘다. 증례 2와 같은 경우에는 갑작스런 시력 저하로 안저 소견의 이상이 보이지 않아, 다른 여러 가지 검사를 시행하였는데, 중요한 것은 충분한 병력청취, 특별히 약물복용의 경력을 자세히 조사하고, 세밀한 안과적 검사를 통해 시력 저하의 원인을 밝히려는 노력이 있어야 하겠다.

Topiramate를 사용함에 있어서 가능한 부작용에 대하여 환자를 교육하고 안통이나 시력저하와 같은 안과적 증상이 나타난다면 즉시 보고를 하도록 교육하는

것은 매우 중요한 일이며, 약의 부작용에 대한 인식과 즉각적인 복용의 중단은 증상을 호전 시킬 것이다.

참고문헌

- 1) Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:226-31.
- 2) Gryder DS, Rogawski MA. Selective antagonism of GluR5 Kainate receptor mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdale neurons. *J Neurosci* 2003;18:7069-74.
- 3) Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological function after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003;54:171-8.
- 4) Bourgeois BF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topiramate. *J Child Neurol* 2000;15:27-30.
- 5) Richard D, Ferland J, Lalonde J, et al. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000;16:961-6.
- 6) Richard D, Picard F, Lemieux C, et al. The effect of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *Int J Obes Relat Metab Discord* 2002;26:344-53.
- 7) Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134-40.
- 8) Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled close-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600, 800, and 1000 mg daily dosages. Topiramate YE study Group. *Neurology* 1996;46:1678-83.
- 9) Banta JT, Hoffman K, Budenz EL, et al. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:112-4.
- 10) Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Uveal effusion and secondary angle closure glaucoma associated with topiramate use. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1210-1.
- 11) Thambi L, Kapcala LP, Chambers W, et al. Topiramate associated secondary angle closure glaucoma: a case series. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1108.
- 12) Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle closure glaucoma and ciliary body swelling from topiramate. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1721-3.
- 13) Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate associated acute bilateral secondary angle closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:109-11.
- 14) Jeon C, Kee CW. Topiramate induced Acute Angle Closure Glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:1944-50.
- 15) Hook SR, Holladay JT, Prager TC, Goosey JD. Transient myopia induced by sulfonamides. *Am J Ophthalmol* 1986;101:495-6.
- 16) Bovino JA, Marcus DF. The mechanism of transient myopia induced by sulfonamide therapy. *Am J Ophthalmol* 1982;94:99-101.
- 17) Krieg PH, Schipper I. Drug induced ciliary body oedema:

new theory. Eye 1996;10:121-6.

18) Sen HA, O'Halloran HS, Lee W. Topiramate induced acute myopia and retinal striae. Arch Ophthalmol 2001;119:775-7.

19) Gubbay SS. The occurrence of drug induced myopia as a transient side effect of topiramate. Epilepsia 1998;39:451.

20) Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of

topiramate induced acute onset myopia and angle closure glaucoma. Am J Ophthalmol 2004;137:193-5.

21) Medeiros FA, Zhang XY, Bernd AS, et al. Angle closure glaucoma associated with ciliary body detachment in patients using topiramate. Arch Ophthalmol 2003;121:282-5.

=ABSTRACT=

Two Cases of Topiramate-induced Acute Myopia

**Seong Wook Kim, M.D.¹, Seong Gwan Seo, M.D.¹, Jun Her, M.D.¹,
Ki Soo Ahn, M.D.², Bong Jun Choi, M.D.²**

*Department of Ophthalmology Pusan Paik Hospital Inje University¹, Pusan, Korea
Lee Eye Hospital², Pusan, Korea*

Purpose: We describe 2 cases of bilateral acute myopia associated with topiramate, a drug that has recently been prescribed for epilepsy or weight reduction.

Case summary: A 24-year-old woman and a 25-year-old woman, both previously devoid of ocular problems, visited our hospital with blurry vision after taking topiramate for weight reduction. A thorough medical history review and ocular examinations, including a slit lamp examination, were performed.

Conclusions: Slit-lamp examinations revealed forward displacement of the lens-iris diaphragm, which resulted in myopia and anterior chamber shallowing. Discontinuation of topiramate and the administration of cycloplegic agents successfully resolved the symptoms.

J Korean Ophthalmol Soc 49(6):1033-1040, 2008

Key Words: Acute myopia, Cycloplegic agent, Topiramate

Address reprint requests to **Seong Gwan Seo, M.D.**

Department of Ophthalmology, Inje University Pusan Paik Hospital

#633-165 Geageum-dong, Pusanjin-gu, Pusan 614-735, Korea

Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: seossg@hanmail.net