조니사מיד 복용 후 발생한 급격한 근시 변화 및 전방깊이의 감소

Acute Myopic Shift and Change in Anterior Chamber Depth after Intake of Zonisamide

김유진 · 정준규 · 주진호 · 김태기

Yoo Jin Kim, MD, Junkyu Chung, MD, Jin-Ho Joo, MD, PhD, Tae Gi Kim, MD, PhD

경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of acute myopic change and anterior chamber depth decrease induced by zonisamide, which is an antiepileptic drug.

Case summary: A 40-year-old male with no ophthalmologic history, who was admitted to the neurology department through the emergency center for evaluation and treatment of frontal lobe epilepsy, was referred to the ophthalmology department due to a visual disturbance that occurred while the patient was being treated with 100 mg of zonisamide during hospitalization. Corrected visual acuities with the patient's own glasses were 0.3 in both eyes, with intraocular pressure of 16 and 17 mmHg in the right and left eye, respectively. Automated refraction revealed a bilateral myopic change of -1.25 diopters (D) in the right eye and -1.00 D in the left eye, and the anterior chambers in both eyes were shallow under slit-lamp examination. As we assumed these symptoms were related to the intake of zonisamide, we immediately instructed the patient to discontinue the drug. At 3 days after discontinuing the drug, his myopia improved, and corrected visual acuities with the previous glasses increased to 1.0 in both eyes.

Conclusions: Zonisamide is a sulfonamide anticonvulsant that may cause acute myopic shift and a reduction in the anterior chamber depth. Therefore, physicians must consider the possibility of these complications occurring, when diagnosing a sudden blurring of vision in patients who are taking sulfonamide medications.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(12):1538-1541

Keywords: Anterior chamber depth, Myopia, Zonisamide

조니사מיד(Zonisamide)는 설파제제의 약물로 성인에서 발생하는 부분 발작에 사용되는 항전간제이며 그 외에 비만, 신경성 동통, 편두통 치료제로 다양한 분야에서 사용되고 있다.^{1,2} 설파제제에 의해 발생하는 안과적 합병증으로

급성 근시 및 폐쇄각의 발생이 국내외에 보고되어 있다. 현재 정확히 보고된 기전은 없으나 Ikeda et al³은 설파제제가 섬모체맥락막 삼출물과 섬모체 종창을 유발하여 섬모체돌기 및 홍채의 전방 전위가 발생하고 이로 인해 수정체-홍채격막이 전방 이동하여 폐쇄각녹내장을 유발하고 섬모체부종이 섬모체소대를 이완시켜 수정체 두께를 증가시키며 근시가 유발된다고 보고하였다. 특히 이러한 부작용을 일으킨다고 알려져 있는 설파제제로는 토피라메이트, 히드로클로로티아지드, 아세타졸라마이드, 설파살라진 등이 있다.⁴ 그중 항경련제 및 편두통 예방약으로 사용되는 토피라메이트를 복용한 후 급성 폐쇄각 및 근시가 이차적으로 발생 가능하다는 것은 잘 알려져 있다.⁵

■ Received: 2020. 7. 30. ■ Revised: 2020. 9. 16.

■ Accepted: 2020. 11. 30.

■ Address reprint requests to Tae Gi Kim, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, #892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea

Tel: 82-2-440-7760, Fax: 82-2-440-7756

E-mail: tk1213@hanmail.net

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2020 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

조니사미드에서 발생하는 급성 폐쇄각과 근시 합병증은 국외에서 Weiler²가 보고한 1예가 있으나 국내에는 아직 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 조니사미드 복용 후 발생한 급격한 근시 변화와 함께 전방깊이의 감소 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

전두엽뇌전증으로 응급실을 통해 신경과에 입원한 40세 남자 환자가 입원 후 발생한 시력저하를 주소로 의뢰되었다. 환자는 입원 후 zonisamide 100 mg (Excegran tab[®]; Dong-A ST Co., Seoul, Korea) 1일 1회, lamotrigine 12.5 mg (Lamictal tab[®]; GlaxoSmithKline plc., London, UK) 1일 2회를 1일째 복용하고 있었고 근시 외 안과적 특이력은 없었다. 나안시력 우안 0.1, 좌안 0.3, 현재 사용하는 안경 교정시력은 우안 0.3, 좌안 0.3으로 측정되었으며 안경의 도수는 구면렌즈대응치가 우안 -3.75 diopters (D), 좌안 -3.37 D였다. 현성 굴절검사에서 구면렌즈대응치는 우안 -5.00 D, 좌안 -4.37 D로 현재 사용하던 안경 기준으로 굴절 이상이 증가한 소견이 관찰되었고 최대 교정시력은 양안 1.0이었다. 동공반사는 정상적이었고 상대구심동공운동장애는 관찰되지 않았다. 안압은 우안 16 mmHg, 좌안 17 mmHg가 측정되었고 세극등현미경검사상 양안 전방깊이는 육안적으로 측정하였을 때 대략 각막두께의 3배로 얇은 전방 소견이 관찰되었다(Fig. 1A, B). 각결막에 특이 소견은 없었고 양안에 전방 염증세포는 관찰되지 않았으며, 백내장 등의 매체혼탁은 없었으며 망막 빛간섭단층촬영기, 험프리 정적시야계상 특이 소견도 없었다. 전방각 및 전방깊이를 정량화하기 위해, 전안부 빛간섭단층검사와 샤임플러그 메라검사를 권유하였으나 환자가 추가 검사를 원하지 않아 시행하지 못하였다.

경과 관찰 1일째 시행한 현성 굴절검사에서 우안구면렌즈 대응치 -5.12 D, 좌안 -4.34 D로 1일 전에 비해 근시가 증가한 소견이 관찰되어 약물 부작용으로 인한 급성 근시

의심 하에 조니사미드 복용을 중단한 후 설파 계열이 아닌 항전간제인 라코사마이드로 변경하여 투약하였다. 조니사미드 중단 3일째 측정한 굴절검사에서 우안 구면렌즈대응치 -4.09 D, 좌안 -3.59 D로 굴절이상의 감소를 확인하였고, 현재 사용하는 안경으로 측정한 교정시력은 양안 1.0으로 호전되었다. 약물 중단 7일째 전방깊이는 대략 각막두께의 6배로 깊어졌으며(Fig. 1C, D), 굴절검사에서 구면렌즈대응치는 우안 -3.62 D, 좌안 -3.12 D로 호전되었고, 같은 안경으로 교정시력 양안 1.0으로 측정되었으며 다른 특이 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

조니사미드는 설편아마이드계 약물로 전신발작, 부분발작 등의 질환에서 사용되는 비교적 안전한 약물로 알려진 항전간제이다. 간질을 억제하는 약리학적 기전은 전압의존성 T형 칼슘채널과 전압감응성 나트륨채널을 억제시켜 반복적인 신경발화를 억제하는 것으로 알려졌으며 약동학적으로 빠르고 완전하게 흡수되며 63-69시간 정도의 긴 반감기를 가지고 있으며 소변을 통해 배설된다고 알려져 있다.⁶

흔히 알려진 설편아마이드 계열 약물의 부작용으로 급성 폐쇄각녹내장과 근시가 있다. 현재 설편아마이드 계열 약물이 근시를 유발하는 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않다. 2001년 Sen et al⁷은 약물이 수정체의 삼투압 상태에 변화를 일으켜 수정체부종을 유발하고 이로 인해 폐쇄각녹내장과 근시가 발생한다고 하였고, Bovino and Marcus⁸는 항생제인 설파메톡사졸-트리메토프림을 복용한 환자에서 섬모체의 부종이 발생하며 섬모체소대의 이완을 유발하여 수정체의 표면곡률이 증가하였고 이로 인해 전방이 얇아지면서 근시가 발생한다고 설명하였다. Postel et al⁹은 설편아마이드에서 파생된 토피라메이트를 복용한 환자에서 초음파 생체현미경을 통해 섬모체맥락막삼출물과 수정체-홍채 격막의 전방이동을 확인하였고 이로 인해 전방이 얇아져 폐쇄각에 의한 안압상승 및 근시를 확인하기도 하였다. Ikeda

Figure 1. Anterior photographs of both eyes at the initial examination and after a week of cessation of zonisamide. At the initial presentation, anterior chamber appeared shallow in the right eye (A) and the left eye (B). After discontinuation of the drug, the anterior chamber depth increased in both the right eye (C) and the left eye (D).

et al³은 이러한 기전을 통틀어 섬모체맥락막삼출물증후군(ciliochoroidal effusion syndrome)이라 부르며 섬모체맥락막삼출물이 섬모체 종창을 유발하여 위와 같은 일련의 과정들이 동시에 발생하여 폐쇄각녹내장과 근시를 유발한다고 정리하였다.

약물에 의해 폐쇄각녹내장이나 근시가 발생할 경우 시력 저하와 함께 안구통증, 두통, 오심, 구토, 충혈 등이 나타날 수 있으며 신체 검사상에서 얇은 전방 외에도 결막충혈, 각막부종, 전방내 염증이 확인된다.¹⁰ 이와 같은 염증 반응의 기전은 명확하게 밝혀지지는 않았지만, 설파제에 약물에 대한 T세포매개 과민 반응과 이에 따른 프로스타글란딘의 증가가 설파제에 약물로 인한 안과적 합병증의 기전으로 제시되기도 한다.¹¹ 그러나, 환자에 따라 약물에 대한 면역 반응에는 차이를 보일 수 있어, 약물의 복용 전에 합병증의 발생 가능 여부에 대한 예측을 하는 것은 불가능하다.

저자들의 문헌고찰에 따르면 아직 조니사미드에 의한 폐쇄각녹내장 및 근시 합병증의 발생률은 보고된 바 없으나 미국 식품의약국에서 보고에 따르면 설파제제의 일종인 토피라메이트를 복용한 100,000명의 환자 중 3명의 환자에서 위와 같은 합병증이 보고되었고 복용하지 않는 사람과 비교하였을 때 합병증이 발생할 위험률이 7.41배가량 높아진다고 알려졌다.⁵

조니사미드에 의해 발생한 폐쇄각녹내장과 근시는 아직까지 국내에 보고된 바는 없으나, 국외에서는 2014년 Weiler²가 1예를 보고한 바가 있다. Weiler²의 보고에서는 안과적 특이력이 없는 자가 2주 간의 조니사미드 25 mg을 복용한 후 갑자기 발생한 진행성의 시력저하로 내원하여 폐쇄각녹내장 및 -3 D의 근시가 진단되었고 약물 중단 후 10일째 굴절이상과 폐쇄각녹내장이 회복되었다. 본 증례 보고의 환자는 Weiler²의 보고와는 다르게 약물 복용 1일 뒤부터 급성의 시력저하를 호소하였다. 내원시에 현재 안경에 비해 우안 -1.25 D, 좌안 -1.00 D의 근시가 발생하였고, 경과 관찰 1일째 근시가 더 증가한 것을 확인하여 조니사미드 복용을 즉시 중단하고 설파제제가 아닌 라코사마이드로 대체하였다. 약물 변경 후 3일째부터 근시가 감소하였고 7일째에 근시와 전방깊이가 원 상태로 회복되었다. 조니사미드는 많은 용량을 복용할수록 부작용의 빈도가 높은 것으로 알려져 있고 용량 의존적인 특성에 따라 본 증례 보고의 환자는 100 mg으로 Weiler²의 보고의 환자보다 4배 용량을 복용하여 부작용의 발생 시기에 차이가 있었을 것으로 생각된다.⁸

조니사미드에 의해 유발된 급성폐쇄각과 근시의 치료는 조니사미드를 포함한 설파 계열의 약물 복용력이 확인되고 증상이 약제와 관련된 것이 명확하다면 약물 처방을 한 의

료인과 상의 하에 약물의 사용 중단을 빠르게 실시하거나 대체 약물을 찾아 투약을 변경하여 적절한 조치를 취해야 한다. 본 증례에서는 정상 안압을 보였지만, 폐쇄각으로 인해 녹내장이 발생한 경우에는 안압을 조절하기 위해서 추가적으로 조절마비제를 점안하여 섬모체근의 이완을 유발시켜 섬모체소대를 팽팽하게 하고 수정체두께의 감소 및 수정체-홍채 격막의 후방 이동을 유발하여 전방깊이를 증가시켜주고,² 베타차단제를 점안하거나 안압을 낮추는 경구약을 투여할 수 있다.¹² 또한, 전방 염증이 발생하였을 경우, 스테로이드를 점안하여 증상을 호전시켰다는 보고도 있다.^{2,13}

조니사미드를 포함한 설파제제에 의한 전방깊이의 감소 및 급성 근시 변화의 기전은 아직 정확히 밝혀지진 않았으나 국내에서 발생한 첫 증례로 의미가 있다. 간질, 편두통 및 비만 치료제까지 사용되는 범위가 넓고 다양한 만큼 급격한 시력저하 및 얇아진 전방깊이를 주소로 내원한 환자에서 먼저 충분한 병력 청취를 진행하고 특히 복용하고 있는 약물에 대해 철저한 조사를 하는 것이 원인 파악을 하는 것에 가장 중요하게 작용할 것이다.

REFERENCES

- 1) Cox JH, Seri S, Cavanna AE. Zonisamide as a treatment for partial epileptic seizures: a systematic review. *Adv Ther* 2014;31:276-88.
- 2) Weiler DL. Zonisamide-induced angle closure and myopic shift. *Optom Vis Sci* 2015;92:e46-51.
- 3) Ikeda N, Ikeda T, Nagata M, Mimura O. Ciliochoroidal effusion syndrome induced by sulfa derivatives. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1775.
- 4) Lachkar Y, Bouassida W. Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:129-33.
- 5) Abtahi MA, Abtahi SH, Fazel F, et al. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophthalmol* 2012;6:117-31.
- 6) Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure* 2004;13 Suppl 1:S5-9.
- 7) Sen HA, O'Halloran HS, Lee WB. Case reports and small case series: topiramate-induced acute myopia and retinal striae. *Arch Ophthalmol* 2001;119:775-7.
- 8) Bovino JA, Marcus DF. The mechanism of transient myopia induced by sulfonamide therapy. *Am J Ophthalmol* 1982;94:99-102.
- 9) Postel EA, Assalian A, Epstein DL. Drug-induced transient myopia and angle-closure glaucoma associated with supraciliary choroidal effusion. *Am J Ophthalmol* 1996;122:110-2.
- 10) Panday VA, Rhee DJ. Review of sulfonamide-induced acute myopia and acute bilateral angle-closure glaucoma. *Compr Ophthalmol Update* 2007;8:271-6.
- 11) Jabbarpoor Bonyadi MH, Soheilian R, Soheilian M. Topiramate-induced bilateral anterior uveitis associated with hypopyon formation. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:86-8.
- 12) Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated

acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. Ophthalmology 2004;111:109-11.

iramate-induced angle-closure glaucoma with methylprednisolone and mannitol. Am J Ophthalmol 2006;141:1133-4.

13) Rhee DJ, Ramos-Esteban JC, Nipper KS. Rapid resolution of top-

= 국문초록 =

조니사마이드 복용 후 발생한 급격한 근시 변화 및 전방깊이의 감소

목적: 항전간증제인 조니사마이드에 의한 급격한 근시 변화 및 전방깊이의 감소의 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 전두엽뇌전증으로 신경과 입원 중인 40세 남자 환자가 항전간증제인 조니사마이드 100 mg을 사용한 지 1일 뒤 발생한 양안의 시력저하로 내원하였다. 내원 시 환자 본인의 안경으로 측정한 최대교정시력은 양안 0.3이었고, 안압은 우안 16 mmHg, 좌안 17 mmHg였다. 굴절검사상 현재 안경에 비해 우안 -1.25 D, 좌안 -1.00 D의 근시가 유발된 것을 확인할 수 있었고, 세극등현미경검사에서 알아진 전방 소견을 확인하였다. 조니사마이드에 의한 급격한 근시 변화 및 전방깊이의 감소가 의심되어 약물 중단을 지시하였다. 약물 중단 후 3일째 전방은 깊어졌으며 유발된 근시는 회복되어 환자 본인의 안경으로 측정한 최대교정시력은 1.0으로 호전되었다.

결론: 설파제제인 조니사마이드는 드물게 근시 변화 및 전방깊이의 감소를 유발할 수 있어 항전간제 약물 복용 후 발생한 시력저하의 감별진단으로 조니사마이드의 부작용을 고려하여야 한다.

〈대한안과학회지 2020;61(12):1538-1541〉

김유진 / Yoo Jin Kim

경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kyung Hee University Hospital at Gangdong,
Kyung Hee University School of Medicine