

실데나필 시트르산염 과다복용 후 발생한 색각이상 및 시야감소 1예

A Case of Transient Color Anomaly and Persistent Visual Field Defect after Sildenafil Citrate Overdose

김패트릭 · 김소영

Patrick Kim, MD, So Young Kim, MD

순천향대학교 의과대학 천안병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: Sildenafil citrate, is an oral tablet demonstrating efficacy for maintaining an erection in males with erectile dysfunction by inhibiting phosphodiesterase type 5 (PDE5). In the present study, we report 1 case of a transient color anomaly with visual field defect after an overdose of sildenafil citrate.

Case summary: One patient, a 39-year-old female, with no significant medical history other than previous major depressive disorder, visited an outpatient department due to the visual field defect that began after taking 30 tablets of sildenafil citrate (50 mg) 3 days earlier. A number of ophthalmologic tests were administered including visual acuity test, color vision test, fundus photography and the measurement of retinal structure with optical coherent tomography and her condition was monitored. The best corrected visual acuity was 1.0 in both right and left eyes in her first visit. The color anomaly and a central scotoma of both eyes were detected in the visual field test, while significant signs were not observed after evaluation using optical coherent tomography and fundus photography. After 5 weeks, the visual acuity was not affected, the color anomaly symptom disappeared and the focal visual field defect was present although improved.

Conclusions: Transient color anomaly and persistent central scotoma caused by an overdose ingestion of sildenafil has not been reported in Korea, The related mechanisms may involve the inhibition of PDE5 on ganglion cells and bipolar cells in the retina and interruption of phosphodiesterase type 6 (PDE6) function in both rods and cones.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(9):1473-1478

Key Words: Color anomaly, Sildenafil citrate, Visual field defect

Sildenafil citrate는 선택적으로 cyclic guanosine mono-

phosphate (cGMP)에 특이적인 phosphodiesterase type 5 (PDE5)를 억제하여 발기를 지속시키는 경구용 발기 부전 치료제이다. 또 sildenafil은 망막의 광수용체에도 작용하여 신경신호로의 전환을 매개하는 phosphodiesterase type 6 (PDE6) 억제를 통해 일시적인 안증상 등을 유발할 수 있다고 알려져 있다.¹ 현재 해외에서 sildenafil 복용 후 발생된 비동맥염성안허혈시신경병증, 망막분지동맥폐쇄, 동안신경마비, 결막하출혈, 색각이상, 일시적인 시력소실, 망막전위도 변화 등이 보고된 바 있으며 국내에서는 망막 출혈과 급성폐쇄각발작, 하직근 비대가 보고된 바 있다.²⁻⁷

저자들은 sildenafil citrate를 과다복용한 후 발생한 일시적

■ Received: 2015. 2. 27. ■ Revised: 2015. 4. 21.

■ Accepted: 2015. 7. 23.

■ Address reprint requests to **So Young Kim, MD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Cheonan Hospital, #31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu,
Cheonan 31151, Korea
Tel: 82-41-570-2114, Fax: 82-41-592-3810
E-mail: ophdrkim@gmail.com

* This study was presented as a poster at the 112th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2014.

* This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

© 2015 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.

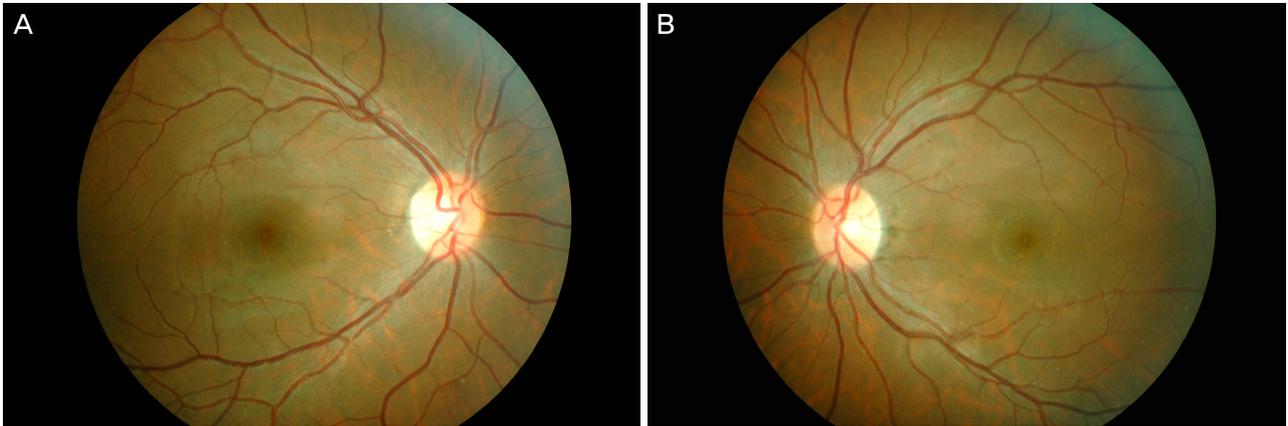


Figure 1. Fundus photographs at the first visit. These show no specific lesion on the right eye (A) and left eye (B).

인 색각이상 및 시야감소를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례보고

39세 여자 환자는 특별한 전신적 질환 없이 예전에 주요 우울장애로 치료 받았던 과거력이 있던 환자로 내원 4일 전 자살 목적으로 sildenafil (Viagra®, Pfizer, New York, NY, USA) 50 mg 30 tablets (1,500 mg)를 한 번에 복용 후 시작된 시야가 좁아진 듯한 증상으로 내원하였다. 안증상 이외에 두통, 홍조, 소화불량, 코 출혈 등의 전신적인 증상은 보이지 않았다. 환자는 특별한 안과적 과거력은 없었고 내원 시 나안시력은 우안 0.4, 좌안 0.8, 교정시력은 우안 (1.0), 좌안 (1.0)이었다. 안압은 우안 12 mmHg, 좌안 8 mmHg였고, 양안 모두 전안부나 안저검사(Fig. 1)상 특이소견은 관찰되지 않았으며 빛간섭단층촬영(Spectralis OCT, Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany) (Fig. 2), 대광반사 모두 정상소견을 보였고 구심성 동공장애는 보이지 않았다. 이시하라 색각검사(Ishihara's test for color deficiency, 24 plates edition, 2005, Kanehara & Co. Ltd., Tokyo, Japan)에서 전색약, 전색맹에 해당하는 소견을 보였으며 시야검사(Humphrey Instruments, San Leandro, CA, USA)에서 중심 압점이 확인되었다. 내원 1주 후에도 색각 이상은 지속되었으며, 중심 압점은 약간 호전되었지만 여전히 남아있는 상태였다. 경과관찰 약 5주 후 색각이상은 소실되었으나 시야검사는 약간 호전되는 양상이었지만 중심 압점이 지속되었다(Fig. 3). 환자의 시력변화는 없었고 빛간섭단층촬영도 정상이었다.

고 찰

Sildenafil citrate는 음경 해면체의 cGMP 특이 PDE5를

억제하여 cGMP 농도를 증가시키며 혈관 평활근의 확장을 유도하는 산화질소(Nitric oxide)의 작용을 증가시켜 발기를 지속시키는 작용을 한다. Sildenafil citrate는 망막의 광수용체에 존재하는 PDE6도 10% 정도 억제하는데 PDE6의 경우 cGMP에서 guanosine monophosphate (GMP)로의 전환을 유도하게 되며 억제 시 cGMP의 농도가 일정 수준 이상으로 지속되어 일시적인 색시증과(주로 청색, 청색-녹색 착색) 광감수성 증가를 보일 수 있다. 또 sildenafil은 심혈관계에 작용하여 전신적인 혈압을 낮추는 것으로 알려져 있으며, 이를 통해 맥락막 순환에 영향을 끼쳐 망막출혈, 망막정맥폐쇄, 비동맥염성앞허혈시신경병증 등을 일으킬 수 있다.¹ 현재 전 세계적으로 sildenafil 복용 후 발생한 안압병증에 대한 보고는 부족한 상황이다. Fraunfelder et al²은 5명의 sildenafil 복용 이후 발생한 5예의 허혈성 시신경병증 증례를 보고하였는데 저자들은 sildenafil 복용 후 생긴 nitric oxide 증가에 따른 혈관확장에 의한 혈류 변화로 인한 시신경의 허혈성 변화로 추정하고 있다. Tripathi and O'Donnell³은 특별한 과거력이 없던 69세 남자에서 sildenafil citrate 100 mg 복용 수 시간 후 발생한 망막분지동맥폐쇄에 대해 처음으로 보고하였는데 저자들은 갑작스런 안압 증가 혹은 일시적으로 나타난 부정맥으로 인한 색전현상에 의한 것으로 추론했다. Donahue and Taylor⁴는 sildenafil citrate 50 mg을 복용한 50갑년의 흡연력이 있는 56세 남자에서 sildenafil citrate 복용 36시간 후에 동공을 침범하지 않는 동안신경마비 발생을 보고한 바 있으며 이는 오랜 흡연으로 생긴 미세혈관질환 때문에 발생한 동안신경의 일시적인 관류저하를 원인으로 추론했다. 국내에서는 Jang et al⁵이 71세 남자 환자에서 2달 동안 100 mg의 sildenafil citrate를 간헐적으로 복용한 지 2일 후 단안에서 발생한 망막출혈을 보고한 바 있으며 이를 2달간의 다소 고용량의 sildenafil 복용에 따른 전신적 혈액동학적인 변화에 따른 안

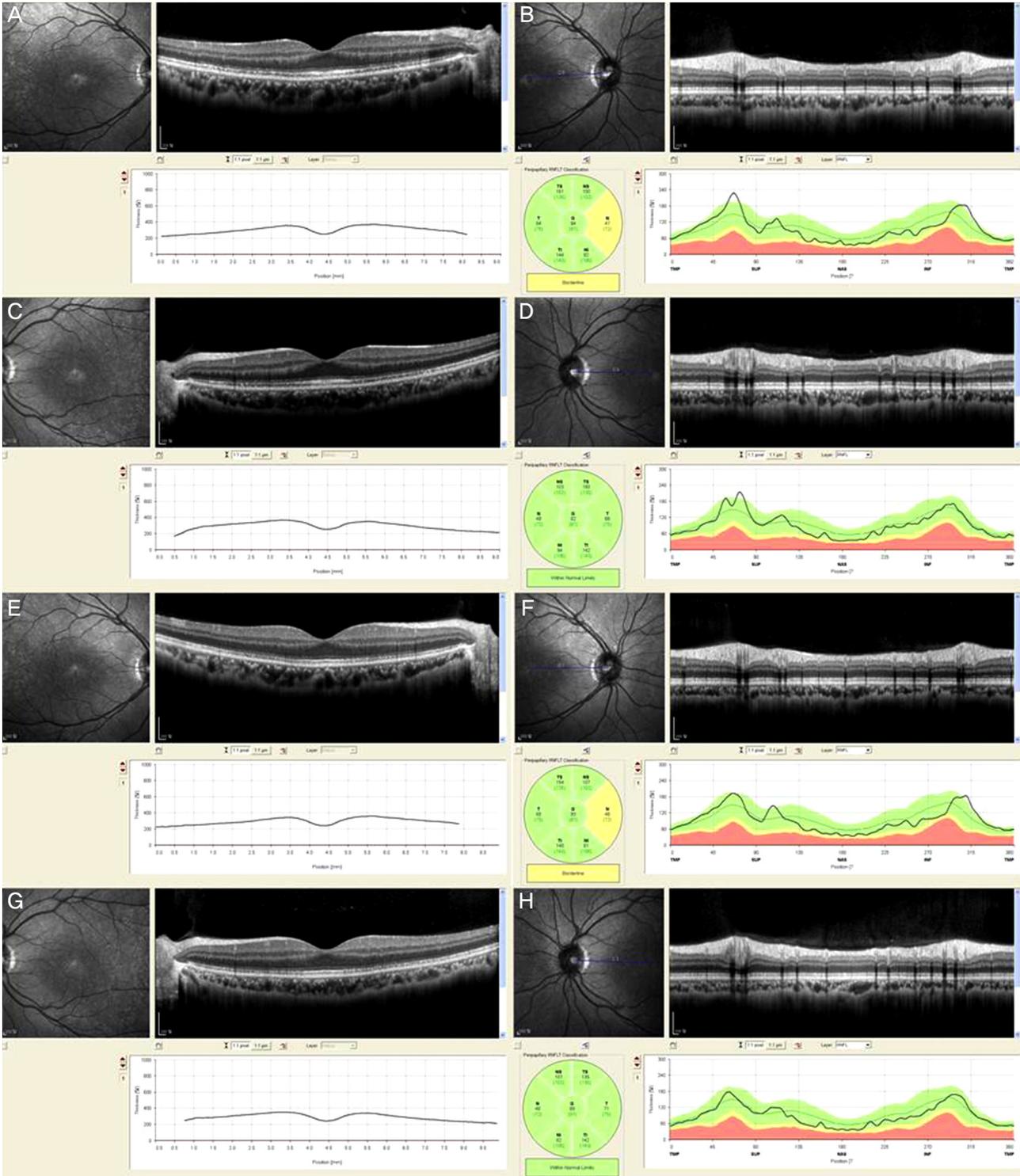


Figure 2. (A, B, C, D) Initial (upper) and (E, F, G, H) after 5 weeks (below) optical coherent tomography showed no abnormality on macula and optic disc. RNFL = retinal nerve fiber layer; TS = superotemporal; NS = superonasal; T = tempora ; G = general; N = nasal; TI = inferotemporal; NI = inferonasal; TMP = temporal; SUP = superior; NAS = nasal; INF = inferior.

내 혈류의 증가와 율혈에 기인하는 현상이라 추론하였다. Lee and Seong⁶은 63세 남자 환자에서 sildenafil citrate 복용 5시간 후 발생한 양안 급성폐쇄각발작을 보고하였으며 이를 성적 자극에 의한 동공 확장, 중력에 의한 수정체의

전방이동, 맥락막 혈류 증가에 따른 맥락막의 부피증가로 인한 홍채와 수정체의 전방이동 등이 복합적으로 작용한 결과라 추정하였다. 또한 Jung et al⁷은 58세 남자가 2 주 전부터 3차례에 걸친 sildenafil 복용 이후 발생한 단안

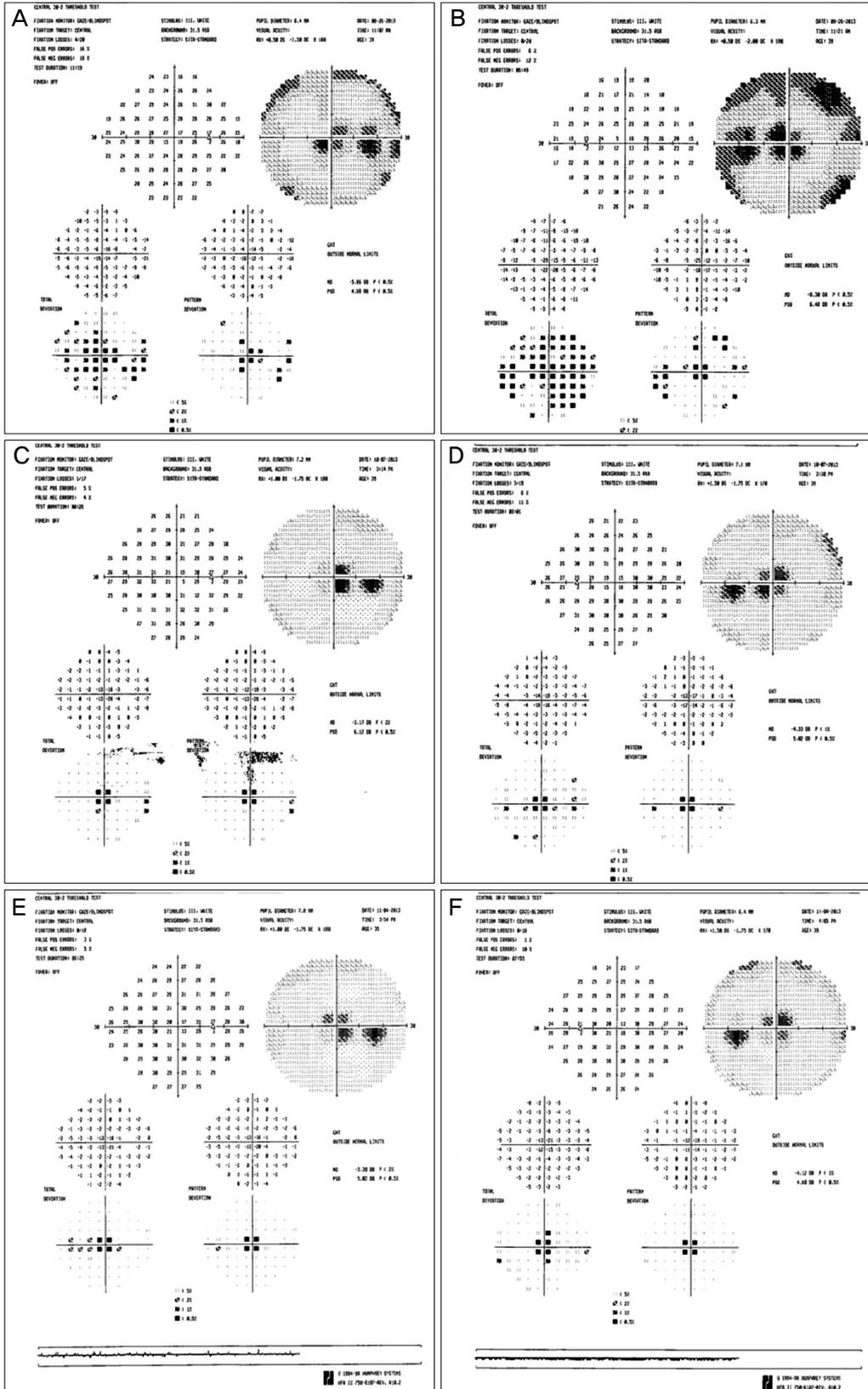


Figure 3. The patient's visual field tests. (A, B) Initial (1st row), (C, D) after 1st week (2nd row) (E, F) and 5th week (3rd row) showed central scotoma on both eyes. POS = positive; NEG = negative; ASB = apostilb; SITA = Swedish Interactive Threshold algorithm; RX = prescription; DS = diopter sphere; DC = diopter cylinder; GHT = glaucoma hemifield test; MD = mean deviation; PSD = pattern standard deviation.

의 하직근 비대를 보고하였으며 이에 대한 기전은 명확치 않으나 약의 부작용 인과관계를 평가하는 Naranjo probability scale에 대입 시 'probable'의 관계를 보였다고 보고하였다.

Sildenafil을 이용한 임상시험에서 경미한 색각저하가 2%에서 보고되었으며,⁸ 이는 일시적이고 가역적인 색 구별의 저하(주로 청색-녹색 영역)로 나타난다.⁹ 이러한 색각저하는 sildenafil의 혈장 농도가 최고치에 이르는 복용 후 1시간 이후에 잘 나타나며 4-8시간 이후 되돌아오는 것으로 보고되었다.¹⁰ 색각저하는 약물용량에 의존하여 변하는 양상을 보이는데 약물용량이 25 mg 혹은 50 mg 정도의 저용량에서는 약 3% 정도로 소수에서만 나타나며, 100 mg에서는 11%, 200 mg에서는 거의 50%의 환자에서 나타난다. 광감수성 증가나 색각저하 등의 기전은 아직 확실하게 밝혀진 않았지만, 추체광수용체의 cGMP의 변화에 따른 색깔과 빛 정보의 신경 전달과정의 변화에 따른 것으로 추정하고 있다.¹ PDE5는 망막, 맥락막의 혈관벽을 포함하는 혈관벽의 내피세포, 평활근세포 및 망막의 두극세포, 신경절 세포에 존재하며, 이 중 망막의 두극세포와 신경절 세포는 일종의 필터 역할로써 시신호가 신경신호로 전환될 때 가장 먼저 작용하는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹⁴

본 증례에서는 특별한 전신질환이 없던 환자가 추천용량을 초과하는 고용량을 한 번에 복용 후 발생한 색각이상 및 시야감소로 볼 때 sildenafil에 의한 안증상으로 사료되며, 복용 후 경과관찰 1주까지는 색각이상과 시야감소를 동시에 보였으나 5주 후에는 색각이상은 소실되었으며 지속되는 중심 암점을 보였다. 이러한 기전에 관해서 단언할 수는 없지만 아마도 과량의 sildenafil 복용 후에 주로 황반의 기능을 보조하는 신경절 세포 및 두극세포에 존재하는 PDE5 억제제로 발생된 시신호 전달과정의 장애로 인한 시야감소 및 PDE6 억제에 따른 추체광수용체의 cGMP 변화로 인한 색각이상으로 추정할 수 있다.

결론적으로 아직까지는 세계적으로나 국내에서나 sildenafil 복용과 관련된 안증상과 합병증에 관한 증례보고나 연구가 부족한 상황이며, sildenafil의 추천용량을 넘어서는

고용량을 한 번에 복용할 경우 본 증례와 같이 일시적인 색각이상과 지속적인 중심 암점과 같은 시기능 저하가 나타날 수도 있음을 인지해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Marmor MF. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. Arch Ophthalmol 1999;117:518-9.
- 2) Fraunfelder FW, Pomeranz HD, Egan RA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and sildenafil. Arch Ophthalmol 2006; 124:733-4.
- 3) Tripathi A, O'Donnell NP. Branch retinal artery occlusion; another complication of sildenafil. Br J Ophthalmol 2000;84:934-5.
- 4) Donahue SP, Taylor RJ. Pupil-sparing third nerve palsy associated with sildenafil citrate (Viagra). Am J Ophthalmol 1998;126:476-7.
- 5) Jang YS, Ahn GS, Kim SD. Retinal hemorrhage associated with viagra (sildenafil citrate). J Korean Ophthalmol Soc 2002;43:1340-4.
- 6) Lee WJ, Seong M. Bilateral simultaneous acute angle closure glaucoma following sexual intercourse aided by sildenafil citrate. J Korean Ophthalmol Soc 2011;52:1123-7.
- 7) Jung YH, Lee NY, Yim HB. A case of inferior rectus muscle enlargement after taking sildenafil citrate. J Korean Ophthalmol Soc 2013;54:382-6.
- 8) Jackson G, Montorsi P, Cheitlin MD. Cardiovascular safety of sildenafil citrate (Viagra): an updated perspective. Urology 2006; 68(3 Suppl):47-60.
- 9) Laties A, Ellis P, Koppiker N, et al. Visual function testing in patients and healthy volunteers receiving VIAGRA. Ophthalmic Res 1998;30(Suppl 1):177.
- 10) Laties A, Zrenner E. Viagra (sildenafil citrate) and ophthalmology. Prog Retin Eye Res 2002;21:485-506.
- 11) Foresta C, Caretta N, Zuccarello D, et al. Expression of the PDE5 enzyme on human retinal tissue: new aspects of PDE5 inhibitors ocular side effects. Eye (Lond) 2008;22:144-9.
- 12) Trexler EB, Li W, Massey SC. Simultaneous contribution of two rod pathways to all amacrine and cone bipolar cell light responses. J Neurophysiol 2005;93:1476-85.
- 13) Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. Nature 2005;433:749-54.
- 14) Nirenberg S, Carciari SM, Jacobs AL, Latham PE. Retinal ganglion cells act largely as independent encoders. Nature 2001;411: 698-701.

= 국문초록 =

실데나필 시트르산염 과다복용 후 발생한 색각이상 및 시야감소 1예

목적: Sildenafil citrate는 선택적으로 phosphodiesterase type 5 (PDE5)를 억제하여 발기를 지속시키는 경구용 발기부전 치료제로 널리 사용되는 약제이다. 본 저자는 sildenafil citrate 과다복용 이후에 발생한 색각이상 및 시야감소 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 특이 전신 질환이 없던 39세 여자 환자가 내원 3일 전 자살 목적으로 sildenafil citrate 50 mg 30알을 복용 후 시작된 시야 감소를 주소로 내원하였다. 교정시력 우안(1.0), 좌안(1.0)이었으며 빛간섭단층촬영 및 안저검사상 특이소견은 발견되지 않았으나, 색각이상 및 시야검사에서 중심 암점이 관찰되었다. 경과관찰 5주간 시력변화는 없었으며 색각이상은 소실되었으나, 시야는 호전되는 양상이지만 결손은 남아있었다.

결론: Sildenafil의 추천용량을 넘어서는 고용량을 한 번에 복용할 경우 일시적인 색각이상과 지속되는 중심 암점과 같은 시기능 저하가 나타날 수 있다.

〈대한안과학회지 2015;56(9):1473-1478〉
