

Sildenafil Citrate 복용 후 발생한 하직근 비대 1예

정윤혜 · 이나영 · 임혜빈

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 안과학교실

목적: Sildenafil citrate는 협심증 치료제로 개발되었으나 음경해면체의 phosphodiesterase (PDE)에 작용한다는 것이 밝혀지면서 발기 부전 치료제로 널리 사용되는 약제이다. 본 저자는 sildenafil citrate 복용 이후에 발생한 하직근 비대 1예를 보고하고자 한다.
증례요약: 58세 남자 환자가 2주 전부터 시작된 양안복시를 주소로 내원하였다. 환자는 평소 기저 질환은 없던 자로, 2주 전 3회에 걸쳐 sildenafil citrate를 복용한 바 있고 복용 2일 후에 우안 결막 충혈과 함께 양안 복시가 발생하였다고 하였다. 내원 당시 우안의 하사시가 16 프리즘 디옵터(Prism diopter, PD)가 있었으며 상전 제한이 있었고 자기 공명 영상에서 우안 하직근 비대 및 조영증강이 관찰되어 환자에게 경구 부신피질 호르몬 50 mg를 복용하도록 하였으며 2주 후 8PD로 감소하였다.
결론: 발기 부전 치료제로 널리 알려진 sildenafil citrate로 인한 외안근 비대는 보고된 바 없고 아직 그 기전에 대해 명확히 밝혀진 바 없어 sildenafil citrate와 관련된 안과적 부작용 및 그 기전에 대한 더욱 많은 증례 보고 및 연구가 이루어져야 하겠다.
 <대한안과학회지 2013;54(2):382-386>

Sildenafil citrate는 혈관 평활근(vascular smooth muscle)에 위치한 phosphodiesterase (PDE)를 억제하여 관상 동맥을 확장시키는 협심증 치료제로 개발되었으나 음경해면체의 PDE5에 선택적으로 작용하여 발기에 관여한다는 것이 밝혀지면서 발기 부전 치료제로 널리 사용되기 시작하였다.¹ 최근에는 소아에서 폐동맥고혈압의 치료에도 사용되고 있다.²

외국에서는 sildenafil citrate 복용 후 발생한 발생한 눈꺼풀 부종, 결막 하 출혈, 산동, 색각 이상, 비동맥 허혈성 시신경병증, 망막분지동맥폐쇄, 동안신경마비 등이 보고된 바 있고 국내에서는 망막출혈과 급성폐쇄각발작이 보고된 바 있다.³⁻⁸

본 저자는 sildenafil citrate를 복용한 후 하직근 비대에 의한 하사시를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증례보고

58세 남자 환자가 2주 전부터 시작된 양안 복시를 주소로 내원하였다. 환자는 특별한 안과적 과거력 없던 자로 2주 전부터 sildenafil citrate를 약 3회 복용하였다. 복용 시작 이틀 후부터 우안 결막 충혈과 양안 복시가 발생하였으

며 경과 관찰하던 중 결막 충혈은 일주일 뒤 호전되었으나 양안 복시가 지속되어 내원하였다. 안과적 검사에서 시력은 우안 0.9, 좌안 0.7(교정시력 0.9)이었고, 안압은 양안 18 mmHg이었으며 좌안에 익상편이 관찰되었던 것 외에 세극등 검사상 특이 소견은 없었다. 안구돌출계(exophthalmometer) 검사에서 우안 14 mm 좌안 14 mm로 안구 돌출 소견은 없었으며 우측 안구를 움직일 때 증가하는 정도의 통증을 호소하였다. 동반된 전신 질환은 없었으며 내과 협진에서 시행한 갑상선 수치를 포함한 이학적 검사 및 신체검사상 특이소견은 없었다. 환자는 16 프리즘 디옵터의 우안 하사시를 보이고 있었으며 우안 상전 장애가 있었다(Fig. 1). 외래에서 시행한 강제견인검사상 양성 소견을 보였다. 자기 공명 영상에서 건 부위는 침범하지 않는 것으로 보이는 우안 하직근 비대 및 조영증강이 관찰되었으며(Fig. 2) 외안근염 의심 하에 경구 스테로이드 50 mg 2주 복용 후 주관적 호전 및 하사시 8 프리즘 디옵터로 감소한 소견을 보였다. 이후 스테로이드는 감량하며 복용을 멈추었고 환자는 프리즘 안경을 착용하며 경과 관찰 중이다.

본 증례를 약의 부작용 인과관계를 평가하는 The Naranjo Probability Scale에 대입하였을 때 6점으로 “probable” 관계를 보였다(Table 1).

고 찰

Sildenafil citrate는 음경 해면체에 존재하는 PDE5를 억제하여 cGMP의 농도를 증가시키고 음경해면체 혈관평활

■ 접수 일: 2012년 2월 10일 ■ 심사통과일: 2012년 10월 6일
 ■ 게재허가일: 2012년 12월 15일

■ 책임저자 임 혜 빈
 인천광역시 부평구 동수로 56
 가톨릭대학교 인천성모병원 안과
 Tel: 032-280-5885, Fax: 032-280-5833
 E-mail: yimhb@catholic.ac.kr

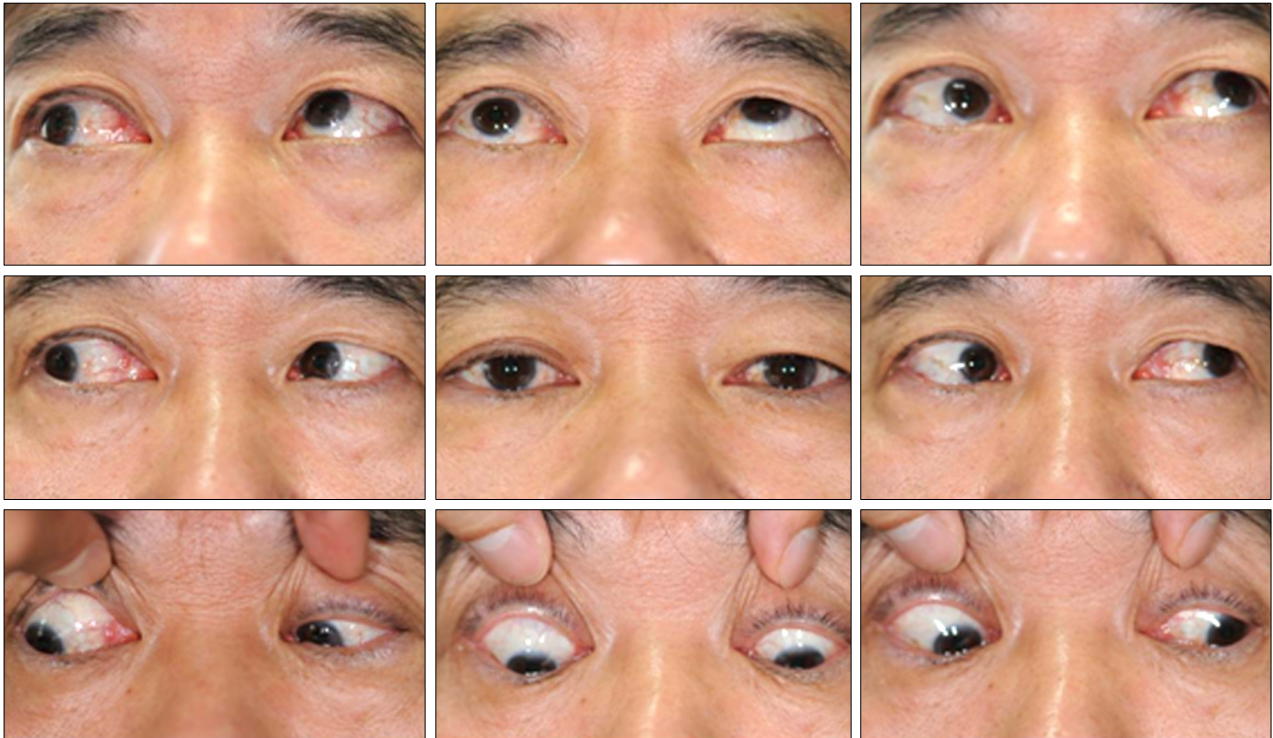


Figure 1. The patient shows 16 PD of right hypotropia and upper gaze limitation.

근을 확장시키는 산화질소(Nitric Oxide)의 작용시간을 증가시킨다.³ Sildenafil citrate는 두가지 기전을 통해 안과적 합병증을 발생시키는데 첫째는 망막의 간세포와 추세포의 cyclic guanosine monophosphate 농도를 조절하는 PDE6에도 선택적 억제 작용을 하여 광에너지가 신경 신호로 전환되는 과정을 방해하여 일시적 시력소실, 청색 시야, 광 감수성 증가 등의 안과적 증상을 일으킬 수 있다. 둘째로, 망막의 PDE에 작용하는 기전뿐만 아니라 전신의 혈관 평활근에 작용하여 맥락막 혈액량에 영향을 끼쳐 망막출혈, 망막정맥폐쇄, 전허혈성 시신경병증 등을 일으킬 수 있다.¹

Tripathi and O'Donnell³은 69세 남자에서 sildenafil citrate 100 mg 복용 수시간 후 발생한 망막동맥분지폐쇄에 대해 처음으로 보고하였는데 저자들은 이를 갑작스런 안압 증가 혹은 일시적 부정맥으로 인한 색전현상으로 인한 것으로 추론했다. Donahue and Taylor⁴는 sildenafil citrate 50 mg을 복용한 56세 흡연자에서 sildenafil citrate 복용 36시간 후 발생한 동공을 침범하지 않는 동안신경마비를 보고한 바 있으며 오랜 흡연으로 인한 미세혈관질환으로 인해 발생한 동안신경의 관류저하를 원인으로 추론했었다. Sivaswamy and Vanstavern²은 6세 여아에서 대동맥축착증 수술 및 승모판 교체술 시행 후 발생한 폐동맥고혈압을 치료하기 위해 하루에 30 mg sildenafil citrate를 사용한 후 발생한 단안의 허혈성 시신경병증을 보고하였는데

미세혈전 혹은 심장수술동안 발생한 저혈압을 원인으로 추론했었다. 국내에서는 Jang et al⁵이 2달 동안 100 mg의 sildenafil citrate를 간헐적으로 복용한지 2일 후 발생한 망막출혈을 보고한 바 있으며 이를 전신적 혈액동학적인 변화에 의한 안내 혈류의 증가와 울혈에 기인하는 현상이라 추론했었다. 또한 Lee and Seong⁸은 sildenafil citrate 복용 5시간 후 발생한 양안 급성폐쇄각발작을 보고하였으며 이를 성적 흥분에 의한 산동작용, 중력에 의한 수정체의 전방이동, 맥락막으로의 혈류증가에 의한 맥락막의 비후로 인한 홍채와 수정체의 전방이동 등이 함께 작용한 결과라 추정하였다.

Sildenafil citrate 복용 후 이러한 다양한 부작용이 있었으나 본 증례에서처럼 sildenafil citrate 복용 후 발생한 외안근 비대는 아직 보고된 바 없다. 본 증례에서 환자는 눈을 움직이면 심해지는 통증이 있었고 전산화단층촬영에서 비대해지고 조영증강되는 외안근을 보여 외안근염을 의심할 수 있었다. 나타난 하직근 비대는 기시부의 인대부위를 침범하는 건 증후(tendon sign)를 보이지 않는 것으로 보여 갑상샘눈병증을 의심할 수 있겠으나 Lee et al⁹이 시행한 연구에서 외안근염에서 건이 침범되지 않는 경우도 35.7%에 이른다는 보고가 발표된 바 있으며, 이 환자에서는 갑상샘 기능검사가 정상이었고 눈꺼풀내림지체, 눈꺼풀 뒤당김 등의 눈꺼풀의 특징적인 변화가 없었다. 본 증례에서는 아직 그 기전에 대해 명확히 밝혀진 바 없지만 본 증례를 약

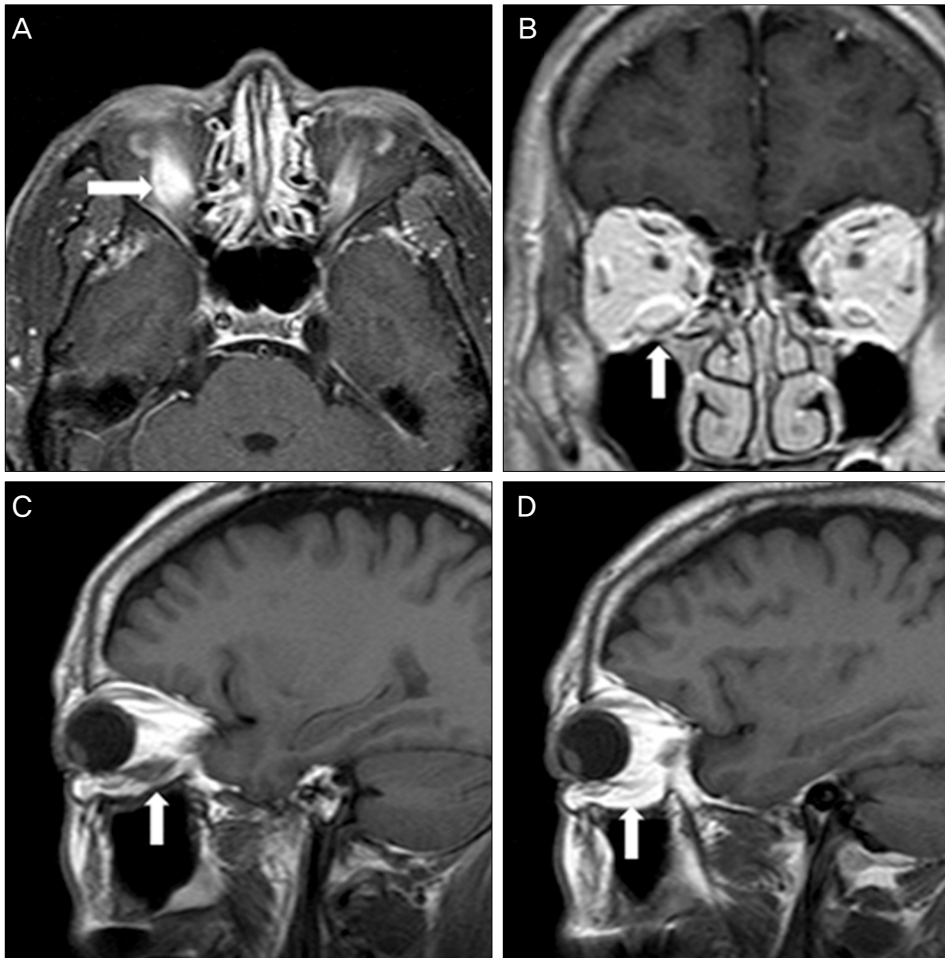


Figure 2. Axial (A), coronal (B), sagittal (C, D) MRI images show enlargement and enhancement of the inferior rectus muscle of the right eye. There is no enlargement of the extraocular muscles of the left eye.

Table 1. The Naranjo adverse drug reaction probability scale

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	0
2. Did the adverse event occur after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	+2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	+1
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could have on their own caused the reaction?	-1	+2	0	+2
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	0
7. Was the blood detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	+1
Assessment score:			Total	6

Definite ≥ 9 ; Probable 5-8; Possible 1-4; doubtful ≤ 0 .

의 부작용 인과관계를 평가하는 The Naranjo Probability Scale에 대입하였을 때 “probable” 관계를 보여 그 인과 관계를 배제할 수는 없으리라 생각한다(Table 1).¹⁰

외안근염은 안와 주변에 염증이 없으나 외안근에 염증을 보이는 것이 특징이며 안구운동에 따른 안통, 안구운동의 제한, 복시, 안검하수 등이 발생할 수 있다.¹¹ 외안근염의 원

인은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만 면역 기전으로 알려졌다.^{12,13} 이 밖에도 외안근염을 일으키는 다양한 원인에 대한 보고들이 있었다. 약물 복용 후 발생한 외안근염이 보고된 바 있는데, 고칼슘증을 치료하기 위해 사용되는 약제인 bisphosphonate는 골 흡수(bone absorption)를 차단하여 골수염, 골전이, Paget disease, 골다공증 등에서 나타나는 고칼슘증을 치료하기 위해 사용되는 약제이다. 지금까지 발표된 여러 증례 모두 외안근염의 정확한 기전은 밝히지 못하였지만 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor), 인터루킨(interleukin)-1, 인터루킨-6와 연관이 있을 것이라 보고하고 있다.^{14,15} 또한 둔기성 두부 외상 후 외안근을 침범한 특발성 외안근염 환자에서 부신피질 호르몬 정맥투여와 방사선치료를 시행하여 증상의 호전을 보인 증례가 보고된 바 있다.¹¹

급성 외안근염은 발병 3주에서 6주 후에 자연적인 치유가 이루어지지만 안통의 감소, 복시의 감소, 근육의 섬유화 방지와 변성, 재발을 막기 위해 조기 치료가 권유되며 이때 고용량 부신피질 호르몬이 주로 사용되고 이에 반응이 없는 경우 면역 억제제도 고려해볼 수 있겠다.¹¹

저자들은 sildenafil citrate 복용 후 발생한 외안근 비대를 경험하여 보고하는 바이며, 이는 희귀증상으로 이 환자의 증례만으로 약에 의해 외안근 비대가 발생한 기전을 설명할 수 없고, 아직 환자의 추적 관찰 기간이 짧으므로 원인과 관계된 추가 질환이 나타나지는 않는지 좀 더 장기간의 경과관찰이 필요하겠다.

참고문헌

1) Marmor MF, Kessler R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology.

- Surv Ophthalmol 1999;44:153-62.
- 2) Sivaswamy L, Vanstavern GP. Ischemic optic neuropathy in a child. *Pediatr Neurol* 2007;37:371-2.
- 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 vi-agra (sildenafil citrate). *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1340-4.
- 6) Fraunfelder FW, Pomeranz HD, Egan RA. Nonarteritic anterior is-chemic optic neuropathy and sildenafil. *Arch Ophthalmol* 2006;124:733-4.
- 7) Laties AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 in-hibitors: a review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009;32:1-18.
- 8) Lee WJ, Seong M. Bilateral simultaneous acute angle closure glau-coma following sexual intercourse aided by sildenafil citrate. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1123-7.
- 9) Lee JS, Oum BS, Choi CH, Kim HJ. Clinical study of the idiopathic orbital myositis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:1109-15.
- 10) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
- 11) Kim CH, Lim JY, Ahn JH, Jang JW. A case of idiopathic orbital myositis involving all extraocular muscles of both eyes. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:1615-20.
- 12) Mombaerts I, Koornneef L. Current status in the treatment of orbital myositis. *Ophthalmology* 1997;104:402-8.
- 13) Weinstein GS, Dresner SC, Slamovits TL, Kennerdell JS. Acute and subacute orbital myositis. *Am J Ophthalmol* 1983;96:209-17.
- 14) Subramanian PS, Kerrison JB, Calvert PC, Miller NR. Orbital in-flammatory disease after pamidronate treatment for metastatic prostate cancer. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1335-6.
- 15) Phillips PM, Newman SA. Orbital inflammatory disease after in-travenous infusion of zoledronate for treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:137-9.

=ABSTRACT=

A Case of Inferior Rectus Muscle Enlargement after Taking Sildenafil Citrate

Youn Hea Jung, MD, Na Young Lee, MD, PhD, Hye Bin Yim, MD, PhD

*Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Incheon St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea College of Medicine, Incheon, Korea*

Purpose: Sildenafil citrate was developed to treat angina, but was found to also inhibit PDE in the corpus callosum and is now widely used to treat impotence. We report a case of enlargement of the inferior rectus muscle after sildenafil citrate ingestion.

Case summary: A 58-year-old male presented with binocular diplopia which started 2 weeks prior. He had no underlying disease. The patient had taken sildenafil citrate on 3 different occasions 2 weeks prior, and 2 days after his first ingestion, his right conjunctiva was injected and binocular diplopia started. On the first visit, he showed 16 PD hypotropia of the right eye with limitation of motion at upgaze. The MRI scan showed enlargement and enhancement of the inferior rectus muscle, and 50 mg of prednisone was prescribed. The amount of hypotropia decreased to 8 PD 2 weeks later.

Conclusions: Enlargement of extraocular muscle caused by sildenafil citrate ingestion has not been reported in Korea, and related mechanisms are yet to be researched. Additional case reports and research are necessary in the future.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(2):382-386

Key Words: Myositis, Sildenafil citrate, Strabismus, Viagra

Address reprint requests to **Hye Bin Yim, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Incheon St. Mary's Hospital
#56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea
Tel: 82-32-280-5885, Fax: 82-32-280-5833, E-mail: yimhb@catholic.ac.kr