

실데나필 시트르산염 과다복용 후 발생한 시야이상을 동반한 빛간섭단층촬영 변화

A Case of a Visual Field Defect with Optical Coherence Tomography Changes after Sildenafil Citrate Overdose

박효송^{1,2} · 양종윤¹ · 이제훈¹

Hyo Song Park, MD^{1,2}, Jong Yun Yang, MD¹, Jeihoon Lee, MD¹

실로암안과병원¹, 연세대학교 의과대학 안과학교실 시기능개발연구소²

Siloam Eye Hospital¹, Seoul, Korea

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: A case of a transient visual field defect and a change in spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) after an overdose of sildenafil citrate is described.

Case summary: A 67-year-old male with no previous medical history presented with a bluish tinge and visual field defect in both eyes. He had consumed eight tablets of sildenafil citrate (800 mg) 3 days before the visit. His best-corrected visual acuity was 14/20 in the right eye and 20/20 in the left eye. No specific finding was noted on slit-lamp examination. Fundus examination and fundus photography revealed focal foveal hypopigmentation in both eyes. He underwent SD-OCT imaging with the Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany), and thickening of the ellipsoid zone and choroid was revealed by SD-OCT scans. He was advised not to take any more sildenafil citrate and was followed for 1 week after the first visit. Central scotomas of both eyes were revealed by a visual field test, and thickening of the ellipsoid zone and choroid remained. His eyes were re-evaluated 1 and 3 months after the first visit, and although the symptoms nearly disappeared, abnormalities in the visual field test and on SD-OCT remained, albeit with some degree of improvement. He revisited us 4 months after the first visit, at which time the visual field test and SD-OCT scans showed results within normal ranges.

Conclusions: Sildenafil citrate overdose can result in a color anomaly (bluish tinge), visual field defects, and thickening of the ellipsoid zone and choroid on SD-OCT scans.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(3):288-294

Keywords: Color anomaly, Optical coherence tomography, Sildenafil citrate, Visual field defect

실데나필 시트르산염(Sildenafil Citrate)은 선택적

Phosphodiesterase (PDE)-5 억제제로서 안전하고 효과적인 발기부전 치료제로 널리 사용되고 있다.¹ 그러나 시판 후 조사에 의하면 실데나필 복용으로 인해 시각이상, 그중에서도 특히 푸르게 보이는 시각 이상(bluish tinge), 광과민성 등의 부작용이 나타날 수 있음이 보고되었다.² 선택적 PDE-5 복용 후 발생한 다른 안증상으로 색각이상, 망막전위도(electroretinogram) 이상, 비동맥성앞허혈시신경병증, 망막분지정맥폐쇄, 중심성장막성맥락망막병증 등이 있으며 PDE-5 억제제 사용으로 발생했을 가능성이 있는

■ Received: 2017. 11. 9. ■ Revised: 2017. 12. 29.

■ Accepted: 2018. 2. 19.

■ Address reprint requests to **Jeihoon Lee, MD**
Siloam Eye Hospital, #181 Deungchon-ro, Gangseo-gu, Seoul
07668, Korea
Tel: 82-2-2650-0700, Fax: 82-2-2650-0895
E-mail: genialtoday@naver.com

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

© 2018 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.

동안신경마비, 결막하출혈, 급성폐쇄각발작 등이 보고되었다.^{1,3-5} 국내에서도 실데나필 시트르산염 복용 후 발생한 시야장애, 망막 출혈, 급성폐쇄각발작, 하직근 비대 등이 보고되었다.⁶⁻⁹ 저자들은 실데나필시트르산염을 과다복용 후 생긴 시야이상과 이에 동반한 빛간섭단층촬영검사에서 변화를 경험하여 보고하고자 한다.

증례보고

특이 전신질환 없는 67세 남자가 내원 3일 전 자의로 실데나필 시트르산염 제제를 8정(800 mg) 복용한 후 발생한 시야장애와 푸르게 보이는 증상을 주소로 내원하였다. 내원 시 측정된 교정 시력은 우안 0.7 좌안 1.0이었으며, 안압은 우안 16 mmHg, 좌안 14 mmHg였다. 세극등을 이용한 전안부 검사상 특이 소견은 없었으며, 대광반사는 정상 이었고 구심성 동공운동장애는 없었다. 안저촬영(Optomap, Optos, Dunfermline, Scotland, UK), 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany)을 시행하였다. 안저촬영상 황반부의 국소적인 저색소 침착(hypopigmentation) 외에 특이 소견은 없었으며(Fig. 1) 빛간섭단층촬영 결과 양안 모두 망막 중심부(Fovea) 부위의 ellipsoid zone (EZ)에서 신호 강도의 증가와 함께 불규칙하게 두꺼워진 소견 및 맥락막의 두께가 정상보다 두꺼워진 소견(우안 320 μ m, 좌안 301 μ m)이 확인되었다(Fig. 2A, B). 실데나필 시트르산염 제제 복용을 중단하도록 하였고, 1주일 후 재내원 시 푸르게 보이는 증상은 호전되었고 양안 모두 교정시력 1.0으로 호전을 보였다. 하지만 시야검사(Humphrey HFA II-I, Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany)상 양안 중심부 암점이 관찰되었으며(Fig. 3A, B), 빛간섭단층촬영에서의 변화는 지

속되었다(Fig. 2C, D). 이러한 중심 암점과 빛간섭단층촬영에서의 중심부 및 부위 EZ의 신호 증가, 그리고 맥락막 두께 증가 소견은 해부학적 이상과 기능적 이상이 잘 연관되는 소견이었다. 1개월 후 증상은 대부분 호전되었으며, 시야검사상 양안 중심부 암점은 이전 소견보다 호전을 보였으나 여전히 지속되는 양상이었다(Fig. 3C, D). 그러나 빛간섭단층촬영에서의 이상은 1개월 후에도 지속되었으며(Fig. 2E, F) 약을 중단한 지 3개월이 지난 후에도 큰 변화는 없었다(Fig. 3E, F). 하지만 4개월 후 실시한 시야검사상 중심 암점이 완전히 호전되었으며(Fig. 3G, H), 빛간섭단층촬영에서도 EZ 부위의 신호 및 두께가 정상화되었고 맥락막의 울혈도 호전되었다(Fig. 2G, H).

고 찰

실데나필 시트르산염 등의 선택적 PDE-5 억제제는 인간 음경 해면체의 PDE-5를 선택적으로 억제하여 cyclic Guanosine Monophosphate (cGMP) 농도를 일정 수준 이상으로 유지시켜 평활근의 칼슘 채널을 억제함으로써 혈류량을 증가시키고 발기를 더 오래 지속시킨다.¹ 선택적 PDE-5 수용체 억제제는 PDE-6에도 작용하여 부분적으로 억제 작용을 보일 수 있으며 그 효과는 PDE-5에서의 10분의 1 정도이다.² 인간의 눈에서 PDE-5는 안혈관의 내피세포, 평활근세포, 그리고 망막의 두극세포와 신경절세포에 위치하며 PDE-6는 간상, 원추형 광수용체 그리고 두극세포에 존재한다.² 특히 PDE-6는 cGMP 농도를 조절함으로써 시각전달로(visual transduction cascade)에 관여하는 것으로 알려져 있다.² 따라서 선택적 PDE-5 억제제 제제를 복용할 경우 눈의 PDE-5뿐 아니라, PDE-6에도 작용함으로써 다양한 안증상을 나타낼 수 있으며^{1,2} 지금까지 보

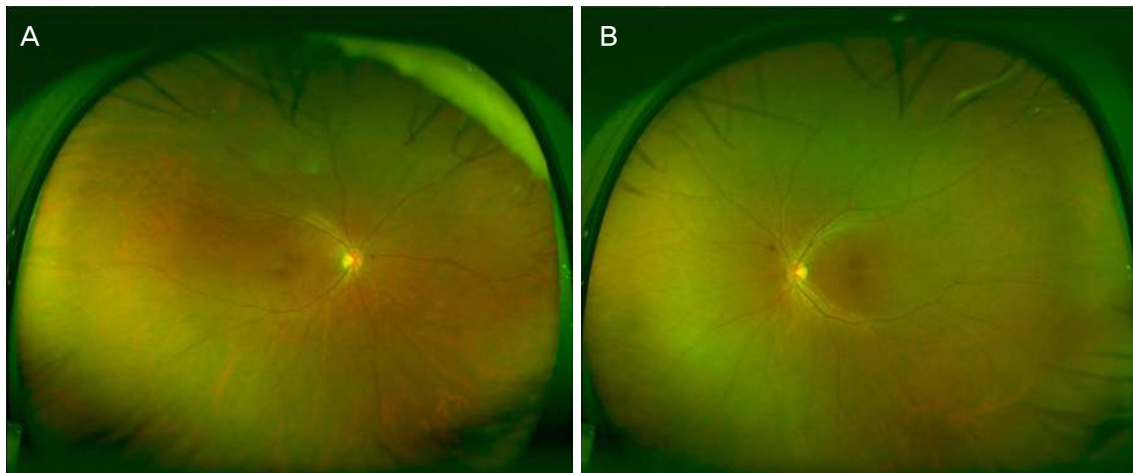


Figure 1. Wide fundus photography at the first visit. Hypopigmentation was noted on his right (A) and left (B) eyes.

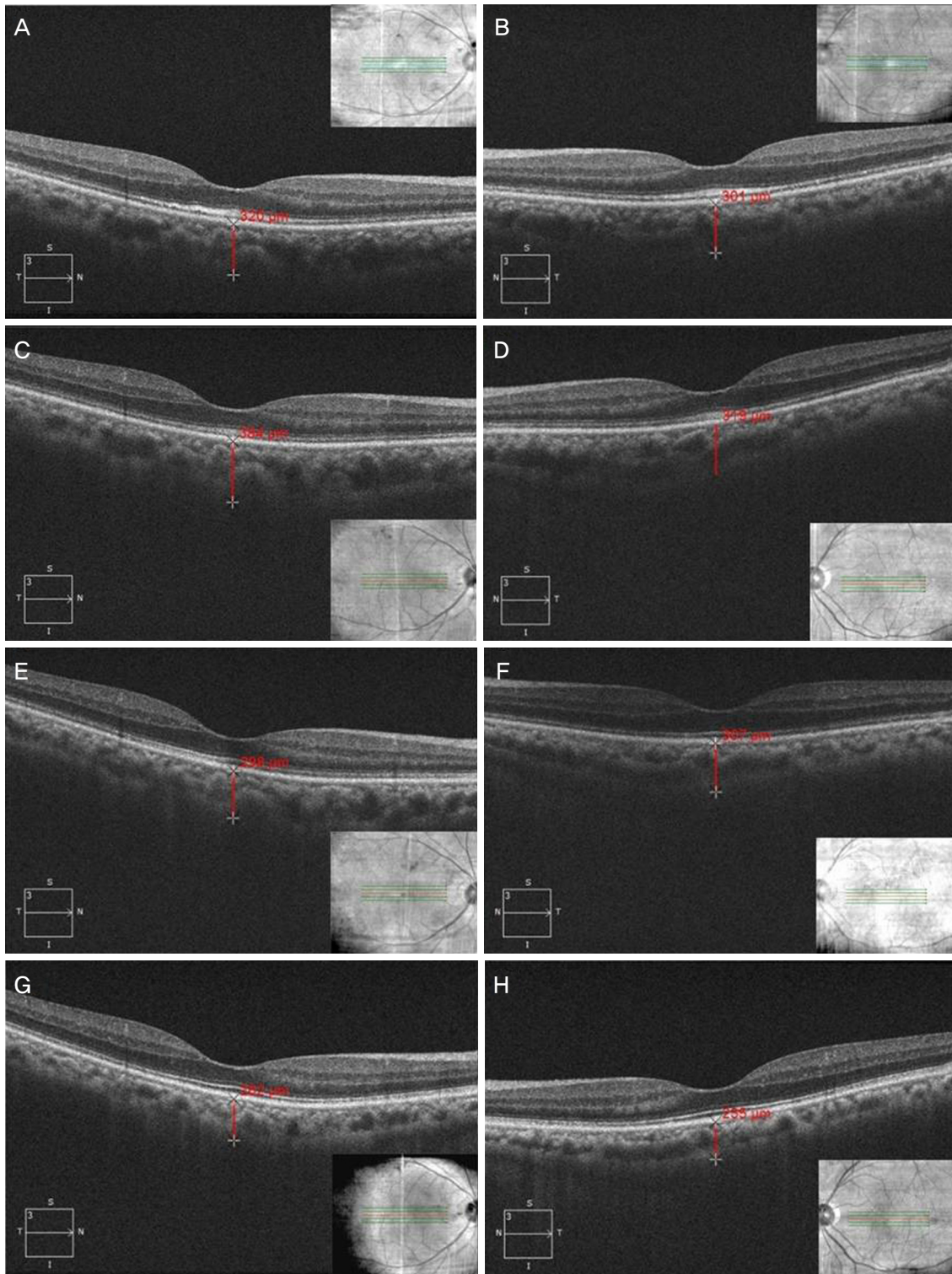


Figure 2. Optical coherence tomography scans at the first visit (A, B), enhanced depth imaging spectral domain-optical coherence tomography scans 1 week after the first visit (C, D), 1 month after the first visit (E, F), and 4 months after first visit (G, H). Red line in each figure represents choroidal thickness of the B-scan (A-H). Thickening with increased signal and some irregularity of ellipsoid zone (EZ) and thickening of choroid (320 μm in the right eye and 301 μm in the left eye) was noted at the first visit (A, B). Improved but remaining thickened EZ of both eyes and worsened thickening of choroid in the right eye (384 μm in the right eye and 319 μm in the left eye) were noted at 1 week after the first visit (C, D). Improved but remaining thickened EZ and improved thickening of choroid in both eyes (298 μm in the right eye and 307 μm in the left eye) were noted 1 month after the first visit (E, F). Almost complete resolution of thickening of EZ and choroid (262 μm in the right eye and 235 μm in the left eye) were noted at scans on the day of 4 month after the first visit (G, H).

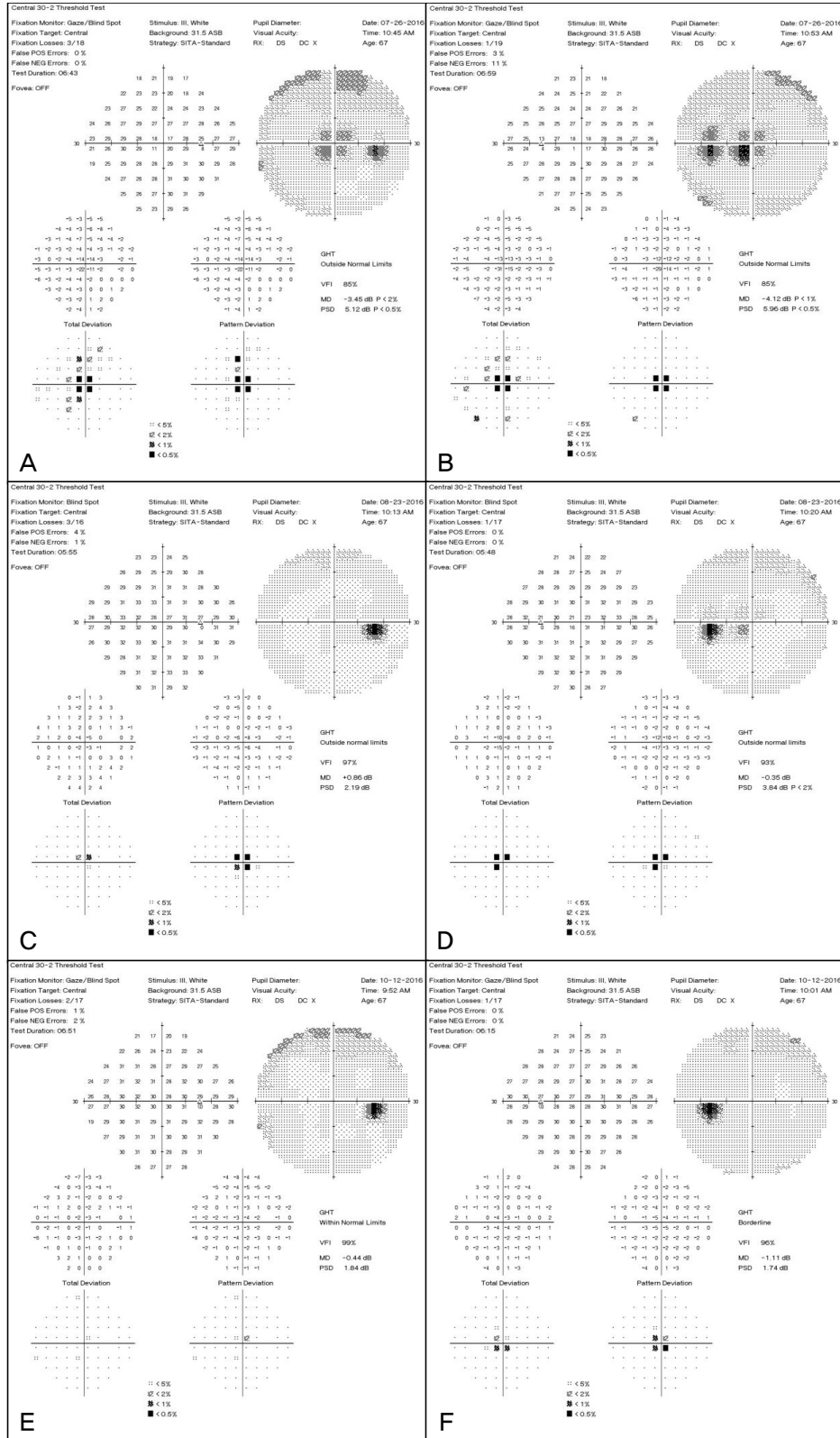


Figure 3. Visual field test at 1 week after the first visit (A, B), 1 month [after the first visit (C, D), 2 months after the first visit (E, F) and 4 months after the first visit (G, H). Central scotomas on both eyes was noted on the day of 1 week after the first visit (A, B). After 4 months, central scotoma was nearly invisible and the test result was almost within normal range (G, H). POS = positive; NEG = negative; ASB = apostilb; SITA = Swedish Interactive Threshold Algorithm; RX = prescription; DS = diopter sphere; DC = dipoter cylinder; GHT = glaucoma hemifield test; MD = mean deviation; PSD = pattern standard deviation.

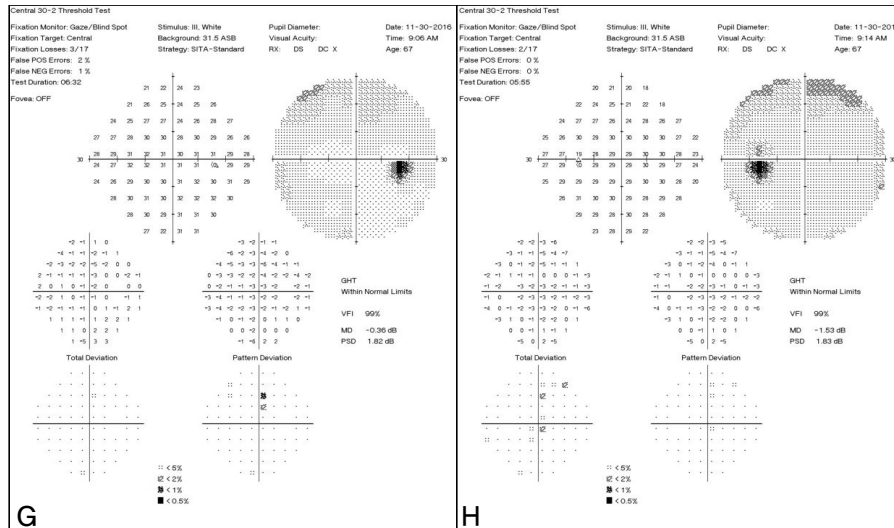


Figure 3. Continued

고된 주요 안과적 합병증으로는 색각이상, 망막전위도 이상, 비동맥성앞허혈시신경병증, 망막분지동맥폐쇄, 중심성장액성맥락망막병증 등이 있다.¹

선택적 PDE-5 억제제 복용이 직접적으로 빛간섭광학단층촬영에서의 변화를 일으키는지에 대한 보고는 많지 않다. 대부분의 보고는 PDE-5 억제제 복용으로 인해 이차적으로 생긴 중심성장액성맥락망막병증으로 인해 생긴 변화에 대해서이고, Coscas et al¹⁰이 선택적 PDE-5 억제제의 일종인 타다라필(Tadalafil) 복용 후 생긴 국소적 EZ의 신호 증가와 그로 인해 생기는 장액망막박리와 유사한 저신호 공간에 관해 보고하였을 뿐이다.¹⁰⁻¹³ 빛간섭광학단층촬영에서의 맥락막 변화에 대해서는 Kim et al¹⁴이 정상 성인에서 추천 용량의 실테나필 복용 2시간 후 맥락막의 혈류량과 두께가 유의하게 증가한다고 보고하였다.¹⁴

본 증례에서는 특이 전신질환이 없던 환자에서 과량의 실테나필을 복용한 후 푸르게 보이는 색각이상과 중심암점을 동반한 시야장애가 나타났으며 빛간섭단층촬영에서 중심와 부위의 EZ의 신호가 증가하고 불규칙하게 두꺼워지며 맥락막의 두께도 증가하는 등 망막과 맥락막 둘 다에서 변화를 보였다. 선택적 PDE-5 억제제 과용 시 PDE-6가 함께 억제되며 시각전달로의 cGMP가 GMP로 전환되는 과정이 저해된다. 증가한 cGMP로 인해 광수용체 outer segment 세포의 Na 통로가 열려 있게 되어 세포 내 Na 농도가 낮아지게 되고 이는 수용체 전위(receptor potential) 생성을 억제해 빛 자극의 전기 신호로의 전환을 저해한다.² 또한 cGMP 농도의 지속적인 증가 자체가 망막에 손상을 줄 수 있다고 알려져 있다.² 따라서 본 증례에서는 추천 용량보다 많은 과도한 선택적 PDE-5 억제제 복용으

로 인해 PDE-6가 억제되어 광수용체 세포 내 cGMP가 증가, 이로 인한 세포 손상 혹은 세포사가 빛간섭단층촬영에서의 EZ 두께 증가로 나타났을 가능성이 있다. 또한 이런 변화는 선택적 PDE-5 억제제의 과다 복용으로 인한 대사량 증가에 의한 것으로도 생각해 볼 수 있다. EZ는 광수용체 inner segment의 outer portion 내 미토콘드리아로 이루어진 것으로 알려져 있는데,¹⁵ 선택적 PDE-5 억제제를 과다 복용하였을 경우 세포 내에서 이를 제대로 처리하지 못해 대사물이 축적되어 빛간섭단층촬영에서의 신호가 증가하였을 수 있다. 하지만 왜 중심와 부근의 EZ만 불규칙하게 두꺼워졌는지에 대해서는 추후 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

선택적 PDE-5 억제제 복용은 혈관 평활근에 위치한 PDE를 억제하여 평활근을 이완시킴으로써 수축기 혈압과 이완기 혈압을 모두 떨어뜨리는 등 전신 순환에 영향을 미치며, 맥락막 혈류량 또한 같은 기전으로 증가할 가능성이 있다.^{2,14} 본 증례에서도 선택적 PDE-5 억제제 과용 후 빛간섭단층촬영에서 맥락막에 울혈이 발생하며 두께가 증가한 것을 확인할 수 있었고, 약제의 중단 후 호전을 보여, 맥락막 변화가 선택적 PDE-5 억제제 과용에 의한 것임을 알 수 있었다.

선택적 PDE-5 억제제 복용으로 인한 색각이상은 전체 복용인구의 2%에서 나타나며, 일시적이고 대부분의 경우에서 회복 가능하다.^{16,17} 대부분의 색각이상은 녹색에서 청-보라색 범위의 색각에서 발생하며 임상적인 최소 복용량(25, 50 mg)에서는 잘 나타나지 않으나 복용량이 증가할수록 발생률이 증가해 100 mg에서 11%, 200 mg 복용 시 50%의 복용 인구에서 발생한다고 알려져 있다. ‘푸르

게 보이는' 색각이상은 실테나필 복용 후 가장 흔하게 발생하는 특징적인 안증상 중 하나이지만² 그 기전은 명확하지 않다. 하지만 본 증례에서 보인 빛간섭단층촬영에서의 변화를 고려해 보면 원추세포의 분포와 관련이 있을 것으로 추정된다. 중간 파장과 긴 파장에 민감한 L, M 원추형 광수용체(L, M cone)는 대부분이 중심과 주변에 분포하며, 그중에서도 foveal pit에서 그 밀도가 가장 높은 반면,¹⁸ 청색을 포함한 파장이 짧은 빛에 민감한 S 원추형 광수용체(S cone, blue cone)의 경우 foveal pit의 100 micron 이내 범위에는 잘 분포하지 않으며, 가장 높은 분포 밀도를 보이는 곳은 foveal pit에서 0.1-0.3 mm 떨어진 곳이다.¹⁹ 본 증례의 빛간섭단층촬영 소견에서 EZ 두께 변화가 중심과 주변에 집중해 나타났는데, 이로 인해 주변부의 S 원추형 광수용체에 비해 중심과부위의 L, M 원추형 광수용체의 손상이 더 많이 일어나 이들 광수용체에서 일어나는 색 인지가 억제됨으로써 푸르게 보이는 증상이 발생했을 가능성이 있다.

시야검사상의 중심 암점 역시 빛간섭단층촬영에서의 중심과 부위 EZ 두께 변화와 밀접한 연관성을 보였다. EZ의 integrity는 다양한 질환에서 시력 예후를 예측하는 데 중요한 요소로 알려져 있는데¹⁵ 중심과 부위의 EZ의 변화가 중심 암점을 유발하였으며, 약물 중단 후 두꺼워진 EZ의 호전 양상과 비례해서 중심 암점이 호전된 것을 미루어 볼 때 OCT에서의 해부학적 이상 소견과 시야 검사상의 기능적 이상 소견이 밀접하게 연관되었음을 알 수 있다.

결론적으로 실테나필 과다복용에 의한 색각이상과 시야장애, 빛간섭단층촬영에서의 EZ의 신호 증가 및 맥락막 두께 변화에 대해 정확한 기전을 추측하기는 어려우나 추천 용량을 넘는 실테나필을 복용할 경우 본 증례에서와 같은 '푸르게 보이는' 색각이상, 중심 암점과 함께 EZ의 신호강도가 증가하면서 두꺼워지고 맥락막 울혈이 생기는 등의 빛간섭단층촬영에서의 변화가 나타날 수 있음을 인지하여야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Laties AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: a review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009;32:1-18.
- 2) Marmor M. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. *Arch Ophthalmol* 1999;117:518-9.
- 3) Donahue SP, Taylor RJ. Pupil-sparing third nerve palsy associated with sildenafil citrate (Viagra). *Am J Ophthalmol* 1998;126:476-7.
- 4) Fraunfelder FW, Pomeranz HD, Egan RA. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and sildenafil. *Arch Ophthalmol* 2006;124:733-4.
- 5) Tripathi A, O'Donnell NP. Branch retinal artery occlusion; another complication of sildenafil. *Br J Ophthalmol* 2000;84:934-5.
- 6) Jang YS, Ahn GS, Kim SD. Retinal hemorrhage associated with Viagra (sildenafil citrate). *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1340-4.
- 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) 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.
- 9) Kim P, Kim SY. A case of transient color anomaly and persistent visual field defect after sildenafil citrate overdose. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1473-8.
- 10) Coscas F, Coscas G, Zucchiatti I, et al. Optical coherence tomography in tadalafil-associated retinal toxicity. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:853-6.
- 11) Allibhai ZA, Gale JS, Sheidow TS. Central serous chorioretinopathy in a patient taking sildenafil citrate. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004;35:165-7.
- 12) Murata M, Ideta H, Kawasaki T, Noda Y. A case of central serous chorioretinopathy after sildenafil(Viagra). *Kyushu Ganka Gakkai* 2000;42:727-30.
- 13) Quiram P, Dumars S, Parwar B, Sarraf D. Viagra-associated serous macular detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:339-44.
- 14) Kim DY, Silverman RH, Chan RV, et al. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil(Viagra (R)). *Acta Ophthalmol* 2013;91:183-8.
- 15) Bonini Filho M, Witkin A. Outer retinal layers as predictors of vision loss. *Review of Ophthalmology* 2015;4:78-83.
- 16) 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.
- 17) Laties AM, Ellis P, Mollon JD. The effects of sildenafil citrate(Viagra (R)) on color discrimination in volunteers and patients with erectile dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:S693.
- 18) Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, et al. *Ryan's Retina*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2017; 41.
- 19) Curcio C, Allen KA, Sloan KR, et al. Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *J Comp Neurol* 1991;312:610-24.

= 국문초록 =

실데나필 시트르산염 과다복용 후 발생한 시야이상을 동반한 빛간섭단층촬영 변화

목적: 실데나필 시트르산염 과다복용 후 발생한 시야이상을 동반한 빛간섭단층촬영 변화 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 특이 전신질환 없는 67세 남자가 내원 3일 전 실데나필 시트르산염 제제 8정(800 mg)을 복용한 후 발생한 시야장애 및 푸르게 보이는 증상을 주소로 내원하였다. 내원 시 측정한 교정 시력은 우안 0.7 좌안 1.0이었으며, 세극등을 이용한 전안부 검사상 특이 소견은 없었다. 안저촬영상 황반부의 국소적인 저색소 침착 외에 특이 소견은 없었으며, 빛간섭단층촬영 결과 양안 모두 망막 중심와 부위 ellipsoid zone에서 신호가 증가하고 불규칙하게 두꺼워지며, 맥락막의 두께가 정상보다 두꺼워진 소견이 확인되어 실데나필 시트르산염 제제 복용을 중단하도록 하였다. 1주일 후 재내원 시 푸르게 보이는 증상이 호전되었고 양안 모두 교정시력 1.0으로 호전을 보였다. 하지만 시야검사상 양안 중심부 암점이 관찰되었으며, 빛간섭단층촬영에서의 이상 소견은 지속되었다. 4개월 후 실시한 시야검사에서 중심 암점은 완전히 호전되었으며, 빛간섭단층촬영에서도 ellipsoid zone 신호 강도가 정상화되고 맥락막 울혈이 호전되었다.

결론: 추천 용량을 넘는 실데나필을 복용할 경우 본 증례에서와 같은 푸르게 보이는 색각이상, 중심 암점과 함께 빛간섭단층촬영에서 ellipsoid zone에서 신호가 증가하고 불규칙하게 두꺼워지는 변화가 나타날 수 있다.

〈대한안과학회지 2018;59(3):288-294〉
