

Acute Unilateral Vestibular Weakness Following Sildenafil Ingestion

Kun Woo Kim, Jae Wook Lee, Jae Yun Jung and Myung-Whan Suh

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Sildenafil 복용 이후에 발생한 급성 일측성 전정기능저하

김진우 · 이재욱 · 정재윤 · 서명환

단국대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received January 25, 2012

Revised April 27, 2012

Accepted May 22, 2012

Address for correspondence

Myung-Whan Suh, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head & Neck Surgery,

Dankook University

College of Medicine,

201 Manghyang-ro, Dongnam-gu,

Cheonan 330-715, Korea

Tel +82-41-550-6469

Fax +82-41-556-1090

E-mail drmung@naver.com

Sildenafil is an effective oral medication for male erectile disorder. Due to potential vasodilating effects, sildenafil is known to have side effects such as headache, flushing, dyspepsia, and nasal congestion. Recently, we experienced a case of acute unilateral vestibular weakness that occurred in a 39-year-old man after ingesting sildenafil. The symptom lasted for 2 weeks and then was resolved partially. To the best of our knowledge, this is the second case report of sildenafil induced vestibular weakness in the literature. Thus, we report a case of a rare side effect of sildenafil. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:513-7

Key Words Dizziness · Side effect · Sildenafil · Vestibulopathy.

서론

Sildenafil(Viagra[®], Pfizer Pharmaceuticals, New York, NY, USA)은 phosphodiesterase type 5(PDE-5) 억제제이며, 1998년 남성 발기부전 치료제로서 최초로 미국 Food and Drug Administration(FDA)의 허가를 받았다. Sildenafil은 처음에 발기부전 치료제가 아닌, 협심증 치료제 후보로 연구되었다. 그러나 임상시험을 시행하던 중, 협심증 치료제로는 한계가 있는 반면 발기부전 치료제로서 효용성이 발견되어 발기부전 치료제로 개발되었다.¹⁾ 최근에는 폐동맥 고혈압 치료제로도 승인되었으며, 다양한 분야에서 연구가 진행되고 있다.²⁾ Sildenafil이 시판된 이후 전세계적으로 판매가 급증하였으며, 9년 동안 4000만 명의 환자들이 새롭게 처방을 받은 것으로 추정되고 있다.³⁾ 미국에서는 2007년을 기준으로 tylenol-codeine과 albuterol보다 처방량이 많았으며, 40세 이상 남성 5명 중 1명이 복용 경험을 가지고 있다.³⁾

비록 sildenafil이 비교적 안전한 약으로 미국 FDA와 European Medicine Agency의 허가를 받았지만, 다양한 부작용이 보고되고 있다. 가장 흔한 부작용으로 두통, 홍조, 소화장애, 비출혈, 어지럼 등이 있으며, 장기간 약을 사용한 환자의 33%에서 위와 같은 부작용이 발생한다는 보고가 있다.⁴⁾ 드물지만 심각한 부작용으로는 일시적인 시력장애, 망막병증, 간질, 심근경색, 심실빈맥, 급사, 뇌혈관질환 등이 보고되었다.⁵⁾ 이비인후과적으로는 2007년 Mukherjee와 Shivakumar⁶⁾가 sildenafil을 복용한 44세 남자에서 양측 귀의 고도 감각신경성 난청이 발생하였다고 보고하였다. 환자는 sildenafil을 복용한지 5일 후에 우측 귀에 이명 증상이 처음 발생하였고, 그로부터 2일 후에는 좌측 귀에 동일 증상이 발생하였다. 2주간 sildenafil을 복용한 뒤에서야 이비인후과 외래를 방문하여 급성 감각신경성 난청 진단을 받았다. 이 보고가 나온 후 PDE-5 억제제에 의한 급성 감각신경성 난청에 대한 관심이 증가하였으며, FDA에서도 시판 후 제출된 임상시험 자료를 재검토하였다. 이 조

사에서는 sildenafil을 복용한 환자들 중 113명에서 급성 감각 신경성 난청이 발견되었으며, 그 중 29명은 PDE-5 억제제가 난청의 직접적인 원인으로 의심되었다.⁵⁾ 이후에 FDA에서는 모든 PDE-5 억제제의 부작용 목록에 돌발성 난청을 추가하도록 하였으며, 약물 복용시 난청이 의심되는 증상이 발생하는 경우에 약물을 중지하고 청각학적 검사를 시행할 것을 권고하였다. PDE-5 복용 후 발생한 난청의 빈도를 조사한 가장 최근 연구에 따르면 PDE-5 억제제가 급성 감각신경성 난청과 관련되었을 것으로 추정되는 누적 증례는 총 240예이고, 인과관계가 강하게 의심되는 증례는 47예이다.³⁾

이상과 같이 최근 PDE-5 억제제가 급성 와우 내이독성을 유발할 것이라는 보고가 급증하고 있으나, 아직까지 PDE-5 억제제가 급성 전정 내이독성을 유발할 수도 있다는 보고는 거의 없는 실정이다. 저자들은 최근 sildenafil을 복용한 후 1시간 이내에 유발된 급성 전정기능저하 환자를 경험하였다. Sildenafil을 복용한 후에 경미한 비특이적 어지럼을 호소하는 경우는 이미 알려져 있으나, 본 증례와 같이 전형적인 급성 전정기능저하를 유발한 증례는 보고된 바가 거의 없다.⁷⁾ 이에 저자들은 sildenafil을 복용한 후에 발생한 급성 전정기능저하 환자의 임상 양상을 보고하고 약물과 어지럼증 사이의 연관성에 대하여 고찰해보고자 한다.

증 례

39세 남자가 5일 전부터 시작된 어지럼을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력상 기저질환은 없으며, 흡연 및 음주력도 없었다. 환자는 내원 5일 전 오전 8시 20분경 Viagra[®] 한 알을 복용하였다. 이후 8시 40분경부터 한 쪽으로 기울어지는 느낌을 다소 받기 시작하였다. 9시경부터 이성과 성관계를 시작하였으나, 어지럼이 악화되어 중간이 포기했다고 하였다. 환자는 어지럼이 멎는 느낌 혹은 한쪽으로 기울어지는 느낌이라고 표현하였고, 5일 전 시작된 어지럼은 내원 시점까지 계속 지속되었다. 첫 발병일에 비하여 내원 시점에는 어지럼의 강도가 약 20~30%로 감소하였다. 어지럼은 일어나거나 누울 때, 특히 머리를 베개에서 떼면 더 심해지고, 가만히 있으면 호전되는 양

상을 보였다. 이명, 난청, 이충만감 등 이과적 증상은 없었으며, 두통, 상기도 감염력도 없었다.

이학적 검사상 좌측 자발안진이 관찰되었으며, 두진후안진도 동일하게 좌측으로 관찰되었다. 우측 방향으로 두부충동검사를 시행한 결과 교정성 단순운동이 관찰되었고, 좌측 방향은 정상 안구 운동을 보였다. Romberg test에서 눈을 감았을 경우에 약간의 흔들림이 있었고, tandem gait에서는 쓰러지는 양상을 보였다. 손가락-코검사 및 피부 감각(얼굴, 상지, 하지 통증) 검사에서는 이상 소견이 없었으며, 대광 반사도 정상이었다. 안검하수, 복시, 동공부동증도 관찰되지 않았다. 양측 고막 및 외이도는 정상이었으며, 순음청력검사상 우측 귀 8 kHz에서 30 dB HL의 감각신경성 난청이 발견되었고 좌측 귀는 모든 주파수에서 15 dB HL 이하의 정상 청력을 보였다. 비디오 안진검사 결과 8°/sec의 좌향 자발안진이 발견되었고 시고정시 안진이 완전하게 억제되었다(Fig. 1). 정형파회전검사에서는 낮은 이득과 우측으로 편위된 비대칭 소견을 보였고(Fig. 2), 양온교대 온도안진검사서 반고리관 마비값이 66.6%였다. 환자는 약물에 의해 유발된 우측 급성 전정기능저하가 의심되어 전정재활훈련 치료를 시작하였다. 10일 정도 전정재활훈련을 시행한 후 환자의 주관적인 어지럼은 처음 외래 방문시점에 비해 20% 정도만 남은 상태로 호전되었다. 그러나 이학적 검진에서는 좌향 자발안진이 여전히 발견되었고, 우측 방향으로 두부충동 검사를 시행하였을 때 여전히 명확한 교정성 단순운동이 발견되었다. 다시 시행한 양온교대 온도안진검사에서도 좌측 반고리관 마비값이 90.9%로 측정되어 아직까지 우측 급성 전정기능저하가 보상되지 않은 것으로 판단되었다(Fig. 3). 환자는 이후에도 지속적으로 전정재활훈련을 시행하면서 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

2007년 첫 증례보고 이후, PDE-5 억제제에 의한 급성 감각 신경성난청에 대한 사회적 관심이 증가하고 이에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다. 그러나 아직까지 PDE-5 억제제에 의한 급성 전정기능저하에 대해서는 알려진 바가 거의 없고 관심도

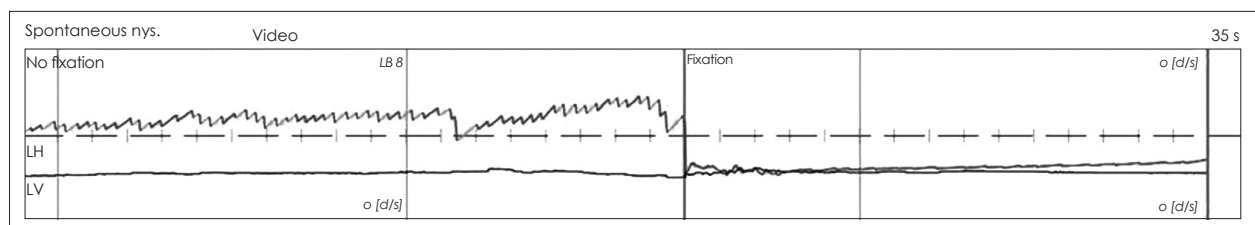


Fig. 1. Videonystagmographic findings. Atypical left beating jerky nystagmus were recorded which was completely suppressed by visual fixation. LH: left horizontal, LV: left vertical, nys: nystagmus.

적은 편이다. 본 증례의 환자는 sildenafil을 복용한지 20분 뒤부터 어지럼증이 발생하였으며, 5일 후 시행한 전정기능검사를 통해 급성 일측성 전정기능저하가 확인되었다. 문헌상 sildenafil

복용 후에 발생한 급성 일측성 전정기능저하에 대해서는 지금까지 단 일례만 보고되어 있다.⁷⁾ 이 증례는 PDE-5 억제제가 와우의 내이독성을 유발할 수 있다는 사실이 처음 부각된 2007

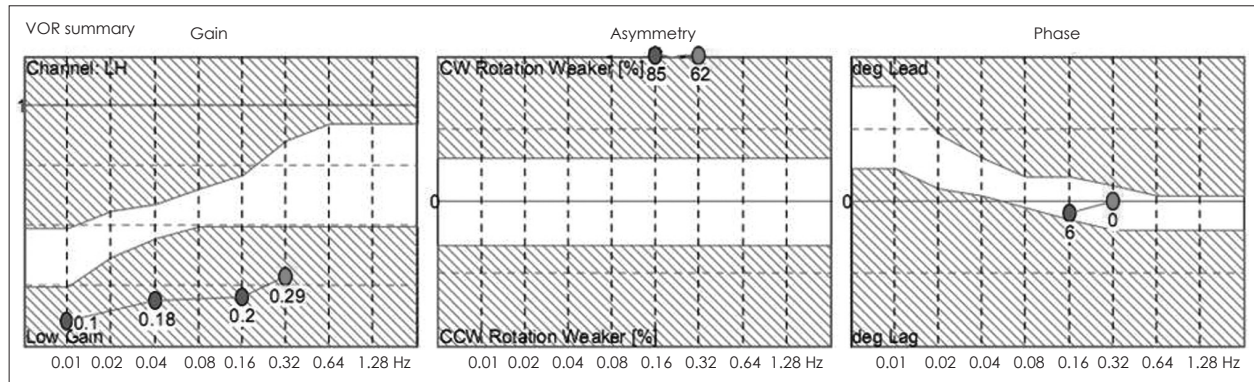


Fig. 2. Rotation chair test. The gain was low in all frequencies and the asymmetry was deviated to the right side, indicating acute right side unilateral vestibular hypofunction. VOR: vestibulo ocular reflex, LH: left horizontal, CW: clockwise, CCW: counter clockwise.

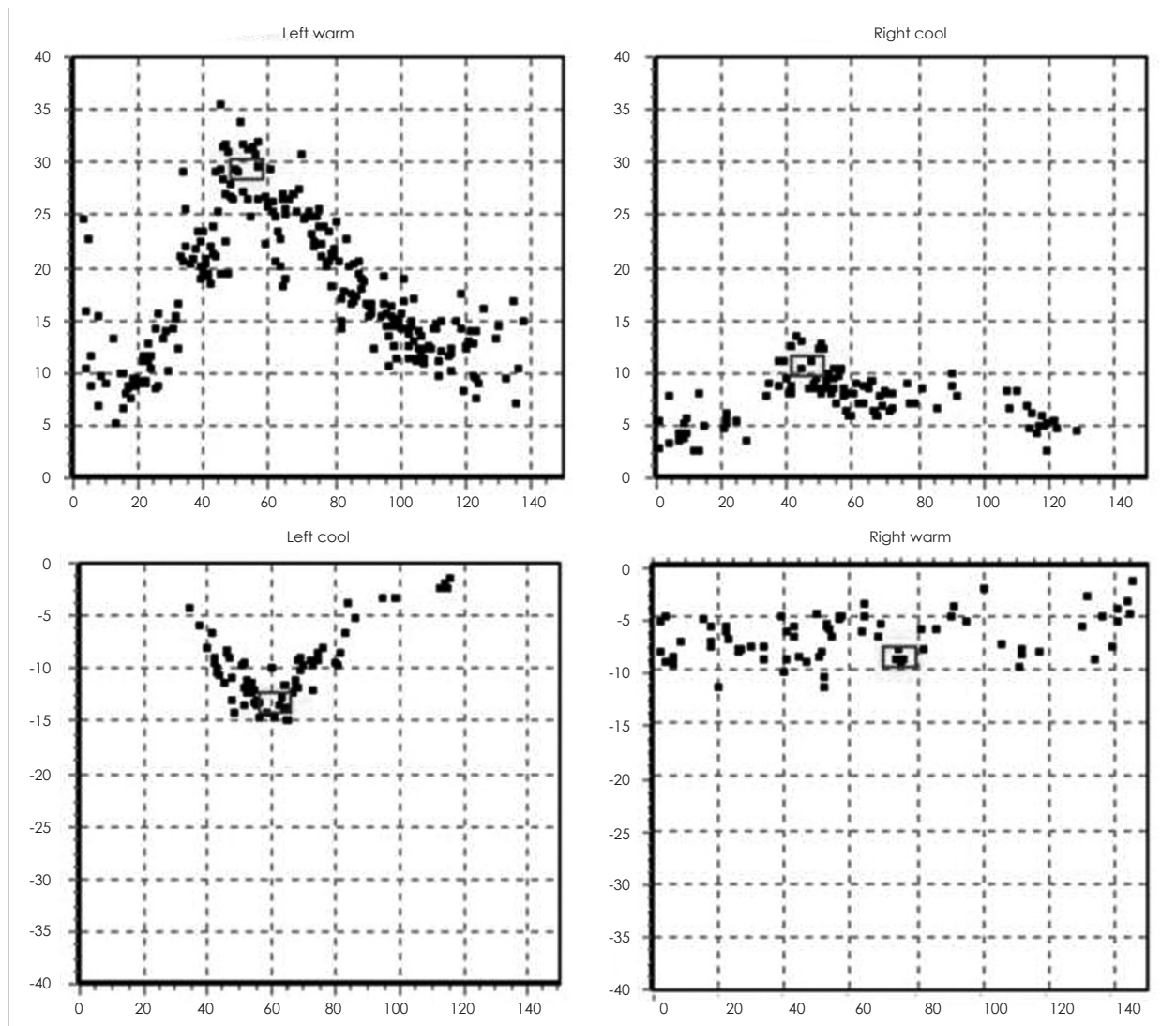


Fig. 3. Bithermal caloric test. The response was weak on the right side compared to the left side and the canal paresis was 90.9%.

년보다 5년 빠른 2002년에 오스트리아 국내 학회지를 통해 보고되었다. 첫 보고의 증례도 본 증례와 유사하게 약물 복용 2시간 이후 증상이 시작되었으며, 자발안진과 이명을 동반하였다고 한다. 그러나 급성 일측성 전정기능저하는 쉽게 보상이 이루어지기 때문에, 당시에는 sildenafil의 내이독성 잠재성이 충분히 조명되지 못한 것으로 생각된다. 최근에는 sildenafil에 의한 와우 내이독성의 가능성이 중요한 쟁점으로 떠오르고 있어, sildenafil에 의한 전정 내이독성의 가능성 또한 임상적으로 중요한 의미가 있다고 판단된다.

약물 복용과 그 부작용 사이의 인과관계를 증명하는 것은 쉬운 일이 아니다. 그러나 일반적으로 시간적 선후 관계, 생물학적 개연성, 용량-반응 관계 등이 중요한 근거로 작용한다.^{8,9)} Sildenafil과 급성 감각신경성난청의 인과관계를 주장한 저자들은, 대부분의 환자에서 약물 복용 24시간 이내에 난청 증상이 발생하였다는 점에 주목한다. Maddox 등¹⁰⁾은 시간적 선후 관계 자료가 남아 있는 환자들 중 PDE-5 억제제를 복용한 후 24시간 이내에 난청이 발생한 환자가 88%이고, 12시간 이내에 난청이 발생한 환자는 87%라고 보고하였다. 또 최근 Khan 등³⁾은 새롭게 발견된 증례들을 추가하여 PDE-5 억제제를 복용한 후 24시간 이내에 난청이 발생한 환자가 66.7%라고 보고하였다. 약동학적으로 sildenafil은 구강 섭취 후 수십 분 내에 혈중 농도가 급격히 상승하여 한 시간 정도에 최고점에 이르고 이후 24시간이 지나면 검출량이 매우 미미해진다.¹¹⁾ 따라서 난청 발생 시점과 약물의 약동학적 특성이 잘 일치하는 것으로 생각된다. 본 증례의 환자도 약물 복용 20분 시점부터 증상이 서서히 느껴지기 시작하였고 1시간 경과 시점 즈음에 어지럼이 가장 심하였기 때문에, 약물을 어지럼증의 원인으로 의심해 보았다. 최근에는 시간적 선후 관계 외에도 PDE-5 억제제와 난청 사이의 인과관계를 보다 직접적으로 규명한 연구들이 있다. 국내에서 시행된 한 연구는 흰쥐에게 135일간 고용량의 sildenafil을 주사한 결과, 뇌간 유발반응검사의 청력 역치가 유의하게 상승하고, 이음향방사검사 반응도 유의하게 작아지는 것을 증명하였다.¹²⁾ 이 연구에서 특히 중요한 점은 sildenafil을 많이 투여하면 할수록 난청의 정도도 점점 더 심해진다는 것이다. 즉 용량-반응 관계를 입증하여 sildenafil과 난청 사이 인과관계를 보다 강하게 규명하였다. 또한 Okuyucu 등¹³⁾은 PDE-5 억제제를 복용하는 18명의 환자를 대상으로 코호트를 구성하여 청력을 전향적으로 관찰하였다. 그 결과 4명의 환자에서 약물 복용 후 72시간 이내에 일측성 난청이 발생하였고, 모든 환자에서 10000 Hz 청력이 일측성으로 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 그러나 청력 역치 변동은 약물 복용 중단 이후 모두 정상으로 회복되었다. 이 연구는 PDE-5 억제제에 의한 청력 감소의 가능성을 사람에 대상으로 전향적 연구를 통해 밝힌 유일한 보고이다.

Sildenafil은 PDE-5가 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)를 guanosine triphosphate로 전환시키는 것을 억제함으로써 cGMP가 축적되게 만들고, 이는 지속적으로 평활근을 이완시켜 음경해면체의 혈관확장을 유도하고 음경발기를 지속시킨다.⁶⁾ Sildenafil이 와우 내이독성을 나타내는 기전은 아직까지 정확히 알려져 있지 않지만, 아마도 축적된 cGMP가 mitogen-activated protein(MAP) kinase, c-Jun N-terminal kinase(JNK), nuclear factor- κ B(NF- κ B)를 통해 와우 유모세포 손상을 유발할 것으로 생각되고 있다.^{3,10,14)} 저자들은 sildenafil이 전정기능저하를 일으키는 기전 또한 난청을 일으키는 기전과 유사할 것으로 추정하고 있다. 실제 동물에게 gentamicin(GM)을 투여하면 type I 전정 유모세포 수가 감소하고 이때 팽대부릉의 JNK 발현이 증가한다는 보고가 있다.¹⁵⁾ 또한 GM을 처리한 동물에게 JNK 경로의 억제제인 CEP-1347을 처리하면 전정 유모세포 수가 다시 증가하는 것으로부터 JNK가 전정 유모세포 독성에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. NF- κ B도 전정 유모세포 독성에 중요한 역할을 한다.¹⁶⁾ Cisplatin을 주사한 생쥐의 팽대부릉과 난형낭에서 NF- κ B가 발현되고, 이들 세포를 전자현미경으로 추적 관찰한 결과 유모세포 사멸로 진행한다는 연구가 보고되었다. 따라서 정확한 기전을 알 수는 없지만 MAP kinase, JNK, NF- κ B가 와우 내이독성을 유발하는 것과 유사한 기전으로 전정 내이독성을 유발할 것으로 생각해 보았다.

본 증례는 비디오안진검사, 회전의자검사, 온도안진검사서 명확한 일측성 전정기능저하 소견을 보였다. 일반적으로 경구 투여된 약물은 전신에 동일하게 분포하기 때문에 양측 귀에 비슷한 증상이 발생할 것으로 기대할 수 있다. 즉 본 증례와 같이 일측에만 전정기능저하가 발생하였다면 실제 어지럼증의 원인이 약물이 아닐 가능성도 생각해 보아야 할 것이다. 그러나 sildenafil로 인한 난청의 경우도 일측성 난청 환자가 약 90%로 양측성 난청보다 훨씬 더 많았다.^{3,10)} 또한 전향적으로 청력을 추적한 연구에서도 난청이 발생한 4명의 환자는 모두 일측성 난청이 발견되었다.¹³⁾ 따라서 본 증례에서 전정기능저하가 일측성에만 발생하였기 때문에 약물에 의한 부작용이 아니라고 주장하기에는 무리가 있을 것으로 생각된다. 비록 본 증례만으로 sildenafil이 급성 전정기능저하의 원인이 될 수 있는지 명확하게 밝힐 수는 없지만, 기존에 같은 약물에 의한 난청의 발생기전을 연구한 논문들에 근거하여 가능성이 높다고 판단된다. 따라서 향후 sildenafil의 이과적 부작용에 대한 연구를 진행할 때 청력뿐만 아니라 전정기능저하의 가능성도 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Kim JJ, Moon DG. Past, present and future of PDE5 inhibitor. Korean

- J Androl 2008;26(2):49-60.
- 2) Montani D, Chaumais MC, Savale L, Natali D, Price LC, Jaïs X, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *Adv Ther* 2009;26(9):813-25.
- 3) Khan AS, Sheikh Z, Khan S, Dwivedi R, Benjamin E. Viagra deafness--sensorineural hearing loss and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Laryngoscope* 2011;121(5):1049-54.
- 4) McMahon CG, Samali R, Johnson H. Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164(4):1192-6.
- 5) Information for Healthcare Professionals: Sildenafil (marketed as Viagra and Revatio), Vardenafil (marketed as Levitra), Tadalafil (marketed as Cialis) [online]. FDA site. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrug-SafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124841.htm>: U.S. Food and Drug Administration, 2009.
- 6) Mukherjee B, Shivakumar T. A case of sensorineural deafness following ingestion of sildenafil. *J Laryngol Otol* 2007;121(4):395-7.
- 7) Hamzavi J, Schmetterer L, Formanek M. Vestibular symptoms as a complication of sildenafil: a case report. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(1-2):54-5.
- 8) Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
- 9) Smoking and Health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington DC, U.S.A: Department of Health, Education, and Welfare;1964. p.19-24.
- 10) Maddox PT, Saunders J, Chandrasekhar SS. Sudden hearing loss from PDE-5 inhibitors: a possible cellular stress etiology. *Laryngoscope* 2009; 119(8):1586-9.
- 11) Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53 Suppl 1:5S-12S.
- 12) Hong BN, Yi TH, Kim SY, Kang TH. High dosage sildenafil induces hearing impairment in mice. *Biol Pharm Bull* 2008;31(10):1981-4.
- 13) Okuyucu S, Guven OE, Akoglu E, Uçar E, Dagli S. Effect of phosphodiesterase-5 inhibitor on hearing. *J Laryngol Otol* 2009;123(7): 718-22.
- 14) Grundfast KM, Bluestone CD. Sudden or fluctuating hearing loss and vertigo in children due to perilymph fistula. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978;87(6 Pt 1):761-71.
- 15) Ylikoski J, Xing-Qun L, Virkkala J, Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res* 2002;166(1-2):33-43.
- 16) Kim HJ, So HS, Lee JH, Park C, Lee JB, Youn MJ, et al. Role of proinflammatory cytokines in cisplatin-induced vestibular hair cell damage. *Head Neck* 2008;30(11):1445-56.