

□ 원 저 □

설파이트(Sulfite) 과민성 천식 환자의 임상적 특성에 관한 연구

국립의료원 흉부내과

조 영 수 · 백 수 흠 · 박 해 심
유 남 수 · 조 동 일 · 김 재 원

= Abstract =

Clinical Features of Sulfite-Sensitive Asthmatics

Young Soo Cho, M.D. Su Hum Baik, M.D. Hae Sim Park, M.D.
Nam Soo Rhu, M.D. Dong Ill Cho, M.D. and Jae Won Kim, M.D.

Department of Chest Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Background: Sulfiting agents are widely used as preservatives and antioxidants in foods, beverages and drugs including bronchodilators. There have been reports of sulfite-related reactions such as anaphylaxis, urticaria, angioedema, abdominal discomfort as well as bronchospasm. Several investigators reported that sulfite-sensitive asthmatic patients comprised from 3.9% to 8.2% of all asthmatic patients and its prevalence was higher in steroid-dependent group than in steroid-independent group.

Subjects and Method: We performed oral provocation test with sodium bisulfite and aspirin in 17 asthmatic patients who have experienced aggravation of their symptoms after administration of drugs or foods. All of them were steroid dependent asthmatics. We observed clinical symptoms and steroid requirements from 1 to 18 months.

Result: Ten of them showed severe bronchoconstriction after the ingestion of sodium bisulfite (50 to 200 mg) within 30 minutes. Concurrent aspirin intolerance was noted by oral provocation test in four cases (40%). Three of them showed positive responses on skin prick test with sulfite (10 or 100 mg/ml). Mean total eosinophil counts was 844/mm³ at asthmatic attack. And there was no significant responses on skin prick test and IgE-RAST to common inhalant allergens. After complete avoidance from sulfite containing foods and drugs as well as antiasthmatic medication for 1 to 18 months, nine of them (90%) could stop or reduce the steroid requirements.

Conclusion: It was suggested that severe steroid dependent and intrinsic type of asthmatic patients should be evaluated for sulfite-sensitivity

Key Words: Sulfite-sensitivity. Bronchial asthma

서 론

설파이트(sulfite) 제제는 여러 무기황산염의 형태로

음식물, 음료 그리고 기관지 확장제를 포함한 여러 의약품 등에서 방부제 및 산화 방지제로 널리 사용되는 첨가제로서 sulfur dioxide (SO₂), sodium sulfite (Na₂SO₃), sodium bisulfite (NaHSO₃), sodium metabisulfite (Na₂S₂O₅), potassium bisulfite (KHSO₃), potassium metabisulfite (K₂S₂O₅)의 형태로 널리 쓰이고 있다. 설

*본 논문은 1992년 국립의료원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

파이트 과민반응에 대한 보고로 1973년 Kochen¹⁾이 어린이에서 말린 과일을 먹고 기관지 경련이 일어난 것을 처음 기술하였으며, 그 이후로 아낙필락시스²⁻⁴⁾, 천식⁵⁾, 담마진⁷⁾, 혈관부종⁸⁾, 오심, 구토, 설사⁹⁾, 사망¹⁰⁾등의 다양한 임상 형태의 과민반응이 보고된 이후로 FDA에서는 1986년부터 식당에서 신선한 음식물(감자 제외)에 대한 황산염의 첨가를 금지시켰으며, 10 ppm 이상의 황산염을 포함한 의약품 및 음식물에는 표기를 하도록 정했다^{11,12)}. 또한 최근 여러 저자들에 의해서 스테로이드 의존형 기관지 천식 환자들에서 설파이트 과민성과의 관련성에 대한 보고가 있어 왔으며, 우리나라에서도 윤등¹³⁾이 설파이트 과민성 천식 1예를 보고한 바 있으며, 홍등¹⁴⁾은 36명의 내인성 천식 환자에서 경구 유발검사로 확진된 5명(13.9%)의 설파이트 과민성 천식 환자를 보고한 바 있다.

이에 저자들은 국립의료원 흉부내과에 내원하여 sodium bisulfite 경구 유발시험으로 확진된 설파이트 과민성 기관지 천식 10명을 경험하고 이들의 임상적 특성을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

국립의료원 흉부내과에 내원하여 기관지 천식으로 진단받은 환자들 중 과거력상 약제나 음식물 복용시 천식 증상이 악화된 경험을 가진 환자 17명을 대상으로 하여 sodium bisulfite 경구 유발검사를 실시하였다. 이 중 10

명이 설파이트 과민성 천식으로 확진되었으며, 이들중 남자가 3예 여자가 7예였으며 평균 연령은 33.1세였다.

2. 경구유발검사 방법

기관지 확장제 및 스테로이드를 계속 투여하는 상태에서, 안정 상태 환자의 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 삼았고, 위약으로 락토즈 100 mg을 투여하여 30분간격으로 2시간동안 폐기능검사(micro-spirometer HI 298, Japan)를 시행하여 뚜렷한 변화가 없는 경우 검사를 시작하였다. sodium bisulfite (중아황산소다, NaHSO₃, Sigma chemical co. USA) 50 mg(락토즈 950 mg 포함)짜리 캡슐을 경구 투여하고 폐기능검사를 30분 간격으로 시행해서 2시간 관찰하였을 때, FEV1치가 기저치에 비해 뚜렷한 감소가 없는 경우 다음 용량으로 올려서 진행하였으며, 그 용량은 50, 100, 200 mg의 순으로 증가시켰다(Fig. 1). 동시에 아스피린과, tartrazine에 대한 과민반응 유무를 조사하기 위해 아스피린을 1, 3, 5, 10, 50, 100, 300, 500, 650 mg의 순으로 경구 유발검사를 시행하였으며, tartrazine은 100 mg을 1회 투여하여 같은 방법으로 검사하였다. 양성 반응은 FEV1치가 기저치에 비해 20%이상 감소한 경우로 하였으며, 그 후로 더 이상 검사를 진행하지 않았다.

결 과

1. 대상 환자

Table 1과 같이 대상환자의 평균 연령은 33.1세 었는

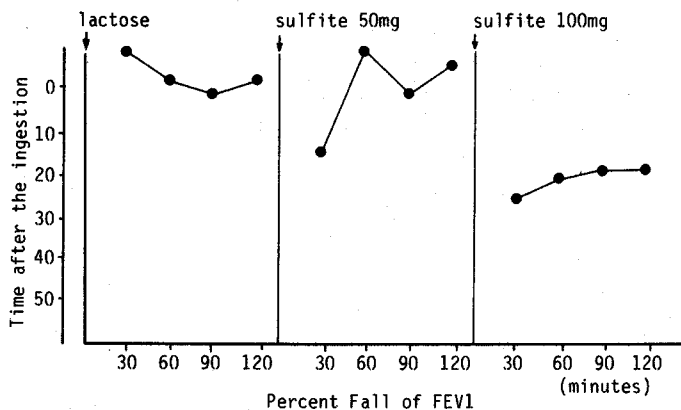


Fig. 1. The result of oral rovocation with sodium bisulfite (NaHSO₃)

Table 1. Characteristics of Study Subjects

Patient	Age/Sex	Duration of Symptom (year)	Clinical Manifestations			History of Adverse Reactions			Steroid Usage	
			Asthma	Rhinitis	Urticaria	ASA or NSAID	Other Drugs	Food		
KS	46/F	5	+	+	-	++	-	-	+	
KR	26/F	2.2	+	-	-	-	+	+	+	
KA	29/F	5	+	+	-	+	+	+	+	
KY	27/F	3.5	+	+	-	+	+	+	+	
KJ	41/F	17	+	+	-	++	+	-	+	
PS	46/M	0.8	+	+	-	-*	+	-	+	
JS	36/F	2	+	+	-	-	+	-	+	
JH	21/M	0.9	+	+	-	-*	-	+	+	
TS	29/M	1.3	+	-	-	-	+	-	+	
JS	30/F	1.	+	+	-	-	-	-	+	
		33.1	3.9	10/10	8/10	0/10	4/10	7/10	4/10	10/10

+ ; Present - ; Absent

ASA : acetylsalicylate. NSAID : non-steroidal anti-inflammatory drugs.

* : ASA hypersensitivity was revealed by oral provocation test.

Table 2. Laboratory Findings of Study Subjects

Patient	Total Eosinophil Count (/mm ³)	IgE PRIST (IU/ml)	IgE RAST	Skin Prick Test to Inhalant Allergen	Methacholine PC20 (mg/ml)
KS	1087	32	ND	-	0.7
KR	865	139	-	-	ND
KA	770	234	-	NS	ND
KY	954	1562	-	NS	5.0
KJ	976	106	ND	-	0.22
PS	510	398	-	NS	0.36
JS	1687	584	-	NS	ND
JH	710	81	ND	-	0.66
TS	421	155	-	NS	2.1
JS	466	315	-	-	ND

ND : Not done.

NS : Not significant

데 20대가 5명이었다. 천식의 이환기간은 0.8~7년 이었으며 임상증으로는 천식과 비염이 동반된 예가 8예, 천식 증세만 호소한 경우가 2예, 천식과 담마진을 동반한 예는 없었다. 과거력상 음식(마른 오징어, 라면, 엿 등)이나 약제(Alupent[®], dexamethasone, gentamicin, vibramycin 등)에 대해서 천식 증상의 악화를 호소한 경우가 8예 있었으며, 또한 아스피린이나 해열 진통제에 부작용을 경험한 예가 4예 있었는데, 이들에게서 아스피린

경구 유발검사를 시행해서 4명이 아스피린 과민성 천식으로 확진되었다. 또한 이들은 전 예에서 내원당시 기관지 확장제와 함께 스테로이드를 필요로 하는 심한 스테로이드 의존형 천식 환자였다.

2. 검사실 소견

Table 2와 같이 혈중 총 호산구수는 천식 발작 당시 평균 844/mm³으로 상승되어 있었으며, 총 IgE-PRIST

Table 3. Result of Skin Prick Test and Oral Provocation Test to Sodium Bisulfite

Patient	Skin Prick test (Wheal/Erythema, mm)		Oral Provocation test			
	Sodium Bisulfite		Provoked Dose (mg)	Reaction time (minutes)	% Decrease FEV1	
	10mg/ml	100mg/ml				Histamine
KS			5x4/30x22	100	30	25
KR	4x3/15x11	7x5/25x22	2x2/20x17	100	10	62
KA	4x2/14x 8	6x4/15x 8	3x3/27x18	50	10	Severe Reaction
KY	7x4/20x10	7x6/26x13	—	100	5	86
KJ	—	—	3x2/28x26	100	30	24
PS			3x2/20x 8	100	30	27
JS			5x4/32x24	100	10	41
JH			3x3/30x28	200	10	61
TS	—	3x2/ 5x 4	3x3/26x23	100	5	68
JS	—	—	3x2/ 7x 5	100	30	40

Table 4. Following Result After Avoidance from Sulfite Containing Foods

Patient	Following Period (months)	Anti-asthmatic Medication Requirement	Oral Steroid Requirement
KS	9	no change	stopped
KR	9	no change	decreased
KA	5	no change	stopped
KY	18	no change	not changed
KJ	8	no change	stopped
PS	3 (dropped)		
JS	12	no change	stopped
JH	12	no change	decreased
TS	11	no change	decreased
JS	1	no change	decreased

치가 1000IU/ml 이상인 예도 1예 있었다. 알레르기 피부 단자검사상 5예에서는 전부 음성 반응이었고, 나머지 5예에서는 1~2개의 흡입항원에 약 양성반응을 보였으나, IgE-RAST는 음성이었다. 메타콜린 기관지 유발시험상 6예에서 양성반응을 보였으며, 4예는 천식약을 끊을 수 없어 메타콜린 기관지 유발시험을 시행하지 못하였다.

3. Sodium bisulfite 피부단자시험 및 경구유발 검사

IgE 매개성 과민반응의 가능성을 조사하기 위해 sodium bisulfite 10 mg/ml과 100 mg/ml로 대상환자

중 6명에게 피부단자시험을 실시하여 3예에서 양성반응을 보였다. 살파이트 경구 유발검사상 대부분이 50내지 100 mg 투여 후 5분에서 30분 이내 즉각적으로 FEV1의 감소를 보였으며, 그 감소정도는 24%에서, 심하게는 86%까지 감소를 나타냈다(Table 3).

4. 치료 및 경과

이들을 설파이트 과민성 천식으로 확진하고, 설파이트가 포함된 음식물과 약제를 피하면서 1개월에서 18개월까지 추적 관찰한 결과, 기관지 확장제는 끊을 수 없었지만 스테로이드를 끊을 수 있었던 경우가 4예, 용량을 50% 이상 줄일 수 있었던 경우가 4예였다(Table 4).

고 안

설파이트제제 중에서 sulfur dioxide (SO₂), sodium sulfite (Na₂SO₃), sodium bisulfite (NaHSO₃), potassium bisulfite (KHSO₃), sodium metabisulfite (Na₂S₂O₅), potassium metabisulfite (K₂S₂O₅) 등이 주로 방부제 및 산화 방지제로 사용되고 있으며, 이들은 용액 내에서 특히 산성의 따뜻한 온도에서 황산(H₂SO₃)의 형태로, 또는 황산에서 이산화황(SO₂)으로 전환되는 화학적 성질을 지니고 있다(Fig. 2). 과거에 설파이트제제는 FDA에서도 비교적 안전한 것으로 인정되어 널리 사용되었으나, 아낙필락시스²⁻⁴⁾, 사망등¹⁰⁾이 보고되어 1986년 이래 음식점에서 신선한 음식에 첨가하는 것을 금지했으며, 1987년 10 ppm 이상의 설파이트를 포함한 생산품이나 약제에 이를 표기하도록 정하였다. 그러나 이는 설파이트가 비교적 많이 포함된 감자로 만든 제품이 제외됨으로써 음식물에 의한 천식발작을 예방하는데 문제가 있을 것으로 사료된다.

설파이트는 미생물에 의한 음식물의 부패 방지와 산화에 의한 음식물의 변색방지등 음식물을 신선하게 유지하기 위해 음식물에 첨가되는데¹⁵⁾, 외국 문헌에 의하면 음식점 샐러드의 양상치(95 mg of sulfite/100 gm)에 많이 사용되며, 셀로판지에 포장된 채소나 과일, 감자, 건어물, 말린 과일, 새우, 과일쥬스, 포도주(30 mg/200 mg) 및 맥주(10 mg/L) 등에 포함되어 있다고 한다¹⁶⁾. 보통 집에서 만든 음식물에는 하루 10 mg 정도의 설파이트가 포함되나 음식점에서 식사하는 경우 25~200 mg 정도의 설파이트가 포함되어 있어 천식 발작을 유발할

수 있다. 본 연구에서도 환자들은 마른 오징어, 라면, 엿 등의 인스턴트 식품에 천식 발작을 경험한 바 있다.

설파이트는 각종 의약품의 산화 방지제로 널리 사용되고 있는데, 여기에는 기관지 확장제, 국소마취제, 주사용 아드레날린, 스테로이드, 항생제, 부정맥제, demerol, 점안제, 각종 수액, 투석용액 등에 포함되어 있다(Table 5)¹⁷⁾. 대개 약제에는 적은 양이(0.25~1%) 포함되어 있지만 직접적으로 기관지에 흡입되거나 정맥, 근주, 피하로 투여되기 때문에 심한 반응을 야기할 수 있다. 본 연구에서도 병력상 alupent®, dexamethasone, gentamicin, vibramycin에 천식 증상의 악화를 호소하였다. 그러나, MDI (metered dose inhaler) 형태의 기관지 확장제는 설파이트가 포함되어 있지 않고 epinephrine에도 극히 소량이 존재하므로 천식 발작때

Table 5. List of Medications Containing Sulfites

Type of Agents	Common Names
Bronchodilator	Bronkosol, Alupent, Isuprel
Epinephrine	Adrenaline
Local anesthetics	Lidocaine, Procaine
Corticosteroids	Dexamethasone, Hydrocortisone, Becamethasone
Antibiotics	Gentamycin, Amikacin, Tobramycin
Antiarrhythmics	Procainamide, Lidocaine
Analgesics	Meperidine
Antishock	Dopamine, Metaraminol, Norepinephrine
Eye drops	Sulfacetamide, Prednisolone, Dexamethasone
Solutions for total parenteral nutrition and dialysis, Torazine, others	

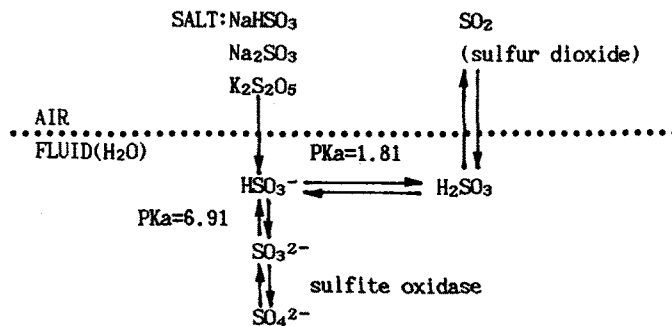


Fig. 2. Chemical reaction of sulfite in solution.

안전하게 사용할 수 있다고 한다¹⁷⁾. 본 연구에서도 설파이트 경구 유발시험시 관찰된 심한 천식 발작때 epinephrine 피하주사를 실시하여 증상호전을 보였다.

설파이트 과민반응은 천식이 없는 사람에서도 발생할 수 있으나 이는 극히 드물며, 임상적으로는 천식 환자에서의 심한 천식 발작이 문제가 된다. 설파이트 과민성 천식의 빈도는 보고자에 따라 4.6%~8.2%까지 차이를 보이거나^{19,20)} 비교적 체계적으로 연구한 Robert 등²¹⁾의 보고에 의하면 경구 유발검사상 전체 천식 환자의 3.9%에서 양성반응을 보였으며, 스테로이드 비의존형 천식 환자의 경우는 0.8%, 스테로이드 의존형의 심한 천식 환자는 8.4%로 높게 나타났다. 국내에서도 홍 등¹³⁾이 내인성 천식환자의 13.6%(36명 중 5명)에서 설파이트 과민성 천식을 보고하였고, 본 연구에서도 과민반응으로 나타낸 환자 10명 모두가 내인성이며 스테로이드 의존형으로서, 임상적으로 심한 천식 환자였다. 그리고 전형적인 설파이트 과민성 천식 환자는 비염을 동반하는 것으로 보고하고 있는데¹⁸⁾ 본 연구에서도 80%가 비염을 동반하였다.

설파이트에 의한 기관지 수축의 기전은 확실치 않으나 세가지 가설이 제시되고 있다. 첫번째로는 이산화황(SO₂) 형성에 의한 것으로 설파이트가 포함된 물질을 흡입하거나 경구 투여하면 설파이트제제가 용액(위액, 침)내에서 이산화황을 형성하여, 기관지로 흡입하게 되어 비특이적인 기관지 반응을 자극하여 천식 증상을 유발한다는 것이다. 그러나 모든 천식환자는 흡입된 이산화황에 대해서 같은 정도의 예민도를 가지고 있는데 반해 소수에서만 과민반응이 나타나는 것을 설명할 수 없으며, 피하 또는 정맥 주사로 인한 설파이트 과민반응을 설명하기에도 부족하다. 그러나 천식이 아닌 환자에서 설파이트에 의해 나타날 수 있는 담마진, 혈관부종, 복통, 설사등의 증상은 위내에서 이산화황 형성으로 위 팽창이 일어나고, 이로 인해 미주신경이 자극되고 가스 트린 분비를 유도하게 되고, 가스 트린은 피하 비만세포에서 히스타민 분비를 일으킴으로써 복통, 설사, 담마진을 유발한다는 설명이 가능하기도 하다. 두번째로는 IgE 매개 기전이 있겠다. 이는 피부 반응검사상 양성반응을 나타내거나, Prausnitz-Kustner 반응, 백혈구 히스타민 유리 검사등으로 간접적으로 증명이 되나 극히 소수에서만 보고되어 있으며⁸⁾, 피부 반응검사 양성인 설파이트 과민성 천식 환자에서 설파이트에 대한 혈중 특

이 항체 측정에는 실패했다²²⁾. 이어서 세번째로 sulfite oxidase 결핍으로 설명하고 있는데 하루에 정상적 대사 과정에서 1gm 이상의 설파이트가 형성되어 sulfite oxidase에 의해 sulfate(SO₄)로 산화되어 소변으로 배설된다. 이 효소의 결핍증이 있으면 여러가지 음식이나 약제에 의해 설파이트 부하가 늘어나게 되면서 효소의 상대적 부족을 초래하게 되므로 sulfate로 미처 대사되지 못한 설파이트에 의해 기관지 수축이 유발된다고 설명하고 있다. 실제로 설파이트 과민성 천식 환자의 피부 섬유아세포에서 이 효소가 감소되어 있음을 증명한 보고가 있다²³⁾.

설파이트 과민성에 대한 진단은 과거력상 의심되는 환자에게는 이중 맹검 경구유발검사(double-blind placebo controlled oral challenge test)로 확진할 수 있다. American Academy of Allergy and Immunology에서 인정된 방법을 보면, 천식증상이 안정된 상태에서(FEV₁>1.5L) 스테로이드와 theophylline은 투여하면서, β_2 -길항제와 항콜린성 약제는 검사 당일엔 중지하며, cromolyn sodium과 항히스타민제는 하루 전부터 중지한 상태에서 실시한다. 여러 농도의 설파이트를 레모나이드같은 음료수에 섞어 경구 투여를 한 후 20분간격으로 폐기능 검사를 실시한다. 저자들의 경우에는 환자들이 모든 약제를 중단할 수 없을 정도로 심한 천식 증세를 지니고 있어 약제를 계속 투여하면서 캡슐로 경구유발검사(single blind oral challenge test)를 실시했다. Goldfarb와 Simon은²⁴⁾ 레모나이드와 같은 용액으로 경구 유발검사를 캡슐에서 보다 작은 농도에서 양성반응을 관찰할 수 있다고 하였으며, 또 Schwartz와 Chester²⁵⁾는 0.5mg/ml~5.0mg/ml의 sodium metabisulfite 분무액으로 기관지 유발시험을 실시하여 경구 유발시험보다 높은 양성율을 보고하였다.

설파이트 과민성과 아스피린 과민성 천식과의 연관성에 대해서는 아직 확실히 규명되어 있지 않지만, Simon과 Stevenson²⁶⁾은 동시에 존재하는 것이지 교차 반응은 없는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서도 대상환자중 4예(40%)에서 아스피린 과민성을 동시에 지니고 있었다.

설파이트 과민성 천식환자의 치료는 일반적인 천식에 대한 약물치료 외에 설파이트가 포함되어 있는 음식과 약제를 적극적으로 회피하는 것이 천식 발작 조절에 도

음이 된다. 본 연구에서도 대상환자들에게 설파이트가 포함된 음식물과 약제를 피하면서 천식에 대한 약물치료를 시행한 결과, 대부분의 경우에 스테로이드 용량을 효과적으로 줄일 수 있었다.

따라서 원인이 확실치 않은 심한 내인성 천식 환자에서 특히 병력상 약제나 음식물에 천식증상이 악화를 경험한 적이 있는 경우에는 설파이트 과민성에 대한 검사가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 설파이트제제는 음식물, 음료 그리고 기관지확장제를 포함한 여러 의약품 등에서 방부제 및 산화방지제로 널리 사용되는 첨가제이나, 아나필락시스, 담마, 혈관부종, 복통, 기관지경련등의 부작용이 보고된 후 그 사용을 제한하게 되었다. 여러 저자들에게 의해서 스테로이드 의존형 기관지 천식환자에서 설파이트 과민성에 대한 보고가 있어, 이에 저자들은 설파이트 과민성 천식으로 확진된 환자들의 임상적 특성을 관찰하고자 하였다.

방법: 스테로이드 의존형 기관지 천식 환자 17명에서 설파이트(sodium bisulfite) 경구 유발시험을 실시하여 10명의 설파이트 과민성 천식 환자를 확진하고 그들의 임상적 특성을 살펴보았을 때 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 :

1) 임상증상으로 기관지 천식과 비염증세가 동반된 경우가 8예 였으며, 천식만 가진 경우가 2예, 담마진을 동반한 경우는 없었다. 병력상 음식이나 약물 복용시 천식 증상이 악화된 경우가 8예 있었으며 이들 환자 모두에서 내원 당시 경구 스테로이드를 필요로 하는 심한 스테로이드 의존형 기관지 천식이였다. 또한 아스파린 과민성을 동반한 경우도 4예 있었다.

2) 검사실 소견상 천식 발작 당시 평균 혈중 총호산구 수는 884/mm³였고, 총 IgE-PRIST 치가 1000 IU/ml 이상으로 상승된 경우가 1예 있었다. 알레르기 피부반응 검사 및 IgE-RAST는 10예 모두에서 음성으로 내인성 천식 소견을 나타내었으며, 메타롤린 기관지 유발시험상 대부분이 낮은 농도(0.22~2.1 mg/ml)에서 양성반응을 나타냈었다.

3) Sodium bisulfite (100 mg/ml) 피부 단자시험상

6예중 3예에서 양성 반응을 나타내었으며, sodium bisulfite 경구 유발검사상 50내지 100 mg 투여후 전 예에서 30분 이내 즉각적으로 심한 기관지 수축 반응이 관찰되었다.

4) 이들 환자를 천식에 관한 약물치료와 함께 설파이트가 포함된 음식물과 약제를 피하면서 추적 관찰(1~18개월)한 결과, 대부분(90%)의 환자에서 경구 스테로이드 요구량이 50%이상 감소하거나 끊을 수 있었다.

결론: 이상의 결과로 임상 증상이 심한 스테로이드 의존형 내인성 천식 환자들에게는 설파이트에 대한 과민성 유무를 조사하고 이에 대한 적절한 치료 및 대응이 필요할 것으로 여겨진다.

REFERENCES

- 1) Kochen J: Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant, even if ingested. *Pediatrics* 52:145, 1973
- 2) Prenner B, Stevens JJ: Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 37:180, 1976
- 3) Twarog FJ, Leung DYM: Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulfite). *JAMA* 248: 2030, 1982
- 4) Clayton DE, Busse W: Anaphylaxis to wine. *Clin Allergy* 10:341, 1980
- 5) Baker GJ, Collette P, Allen DH: Bronchospasm induced by metabisulphite-containing foods and drugs. *Med J Aust* 28:614, 1981
- 6) Freedman BJ: Asthma induced by sulphur dioxide benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 7:407, 1977
- 7) Schwartz HJ, Gilbert IA: Metabisulfite sensitivity and local dental anesthesia. *Ann Allergy* 62:83, 1989
- 8) Sokol WM, Hydock IB: Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy* 65:233, 1990
- 9) Schwarz HJ: Sensitivity to ingested metabisulfite; variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol* 71:487, 1983
- 10) Yang WH, Emerson CR: Adverse reactions to sulfites. *Can Med Assoc J* 133:565, 1985
- 11) Anonymous: Sulfiting agents: Revocation of GRAS status for use of fruits and vegetables intended to be served or sold raw to consumers. *Fed Reg* 51:25012, 1986

- 12) Anonymous: Food labelling: Declaration of sulfiting agents. Fed Reg 51:25012, 1986
- 13) 윤여운, 박해심, 김한수, 오승현, 홍천수 : 식품첨가물 중아황산염(sodium bisulfite)에 의한 기관지 천식 1예. 대한의학협회지 31:335, 1988
- 14) Hong SP, Park HS, Lee MK, Hong CS: Oral provocation test with aspirin and food additives in asthmatic patients. Yonsei Med J 30:339, 1989
- 15) Institute of Food technologists: Sulfite as food additives. Nutrition reviews 34:58, 1976
- 16) Robert KB, Steve LT, William B: A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites. J Allergy Clin Immunol 78:191, 1986
- 17) Dalton-Bunbow MF: Sulfite content of drug products. Am J Hosp Pharmc 42:2196, 1985
- 18) Simon RA, Stevenson DD: Chapter 67, Adverse reactions to sulfites. Elliott MJ Allergy 3rd Ed, p1555, Washington, The C.V. Mosby Company. 1988
- 19) Buckley CE III, Saltzman HA, Sieker HO: The prevalence and degree of sensitivity to ingested sulfites. J Allergy Clin Immunol 75:144, 1985
- 20) Simon RA, Green L, Stevenson DD: The incidence of ingested metabisulfite sensitivity in an asthmatic population. J Allergy Clin Immunol 69:118, 1982
- 21) Robert KB, Steve LT, Karen H, Julie AN, William WB: Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. Am J Med 81:816, 1986
- 22) Boxer MB, Bush RK, Harris KE: The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfites in patients skin test positive to metabisulfites. J Allergy Clin Immunol 82:622, 1988
- 23) Simon RA: Sulfite sensitivity. Ann Allergy 56:281, 1986
- 24) Goldfarb G, Simon R: Provocation of sulfite-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 73:135, 1984
- 25) Schwartz HJ, Chester EH: Bronchospastic responses to aerolized metabisulfite in asthmatic subjects: potential mechanism and clinical implication. J Allergy Clin Immunol 74:511, 1984
- 26) Simon RA, Stevenson DD: Lack of cross sensitivity between aspirin and sulfite asthmatics. J Allergy Clin Immunol 70:257, 1987 (Abstract)