

단회 Widal 검사의 임상적 가치

아주대학교 의과대학 임상병리학교실 및 의과대학 5학년생*

임영애 · 전희선 · 콧연식 · 송정엽*

Clinical Significance of Single Widal Test

Young Ae Lim, Hee Sun Jeon, Yun Sik Kwak and Jeong Yeob Song

Department of Clinical Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Introduction: To evaluate the usefulness of Widal test requested only once during the clinical episode(single Widal test) in diagnosing typhoid fever, results of culture for *Salmonella typhi* were compared to the results of single Widal test.

Materials and Methods: Widal tests were performed by rapid slide method(stained *Salmonella* suspensions, Murex, England) and the cutoff values of Widal test titer were $\leq 1:160$ for O antigen, $\leq 1:320$ for H antigen. After reviewing culture results of *S.typhi* the sensitivity, specificity and efficiency of the single Widal test were computed.

Results: Culture results of *S.typhi* in positive Widal test were 7.1%(9/126) for O antigen, 7.6% (11/134) for H antigen, 10.9%(6/55) for O & H, therefore false positive results were 92.9% for O, 92.4% for H, 89.1% for O & H combined and false negative results were 0.7%(7/1022) for O, 0.5% (5/1003) for H, 0.2%(2/1093) for O & H. The sensitivity, specificity and efficiency of single Widal test were 56.3% (9/16), 89.7%(1015/1132) and 89.3%(1026/1148) for O; 68.8%(11/16), 88.2% (998/1132) and 87.8%(1009/1148) for H; 37.5%(6/16), 95.7%(1083/1132) and 94.9%(1089/1148) for O & H, respectively. Also, Widal test results were positive on many occasions when group D *Salmonella* was isolated even if isolates were not *S.typhi* and some group B *Salmonella* isolates.

Conclusion: The outcome of single Widal test showed more than a 90% false positive rate for both O and H antigens. Furthermore, Widal tests were positive when patients were infected with *Salmonella* groups other than *S.typhi*. Therefore, it is concluded that single Widal test is not a good diagnostic test for typhoid fever.

Key Words: Clinical significance, Single Widal test, *S.typhi*

서 론

장티푸스 진단을 위하여 시행되고 있는 Widal 검사는 위양성 및 위음성때문에 적절한 시기를 두고 항체 역가를 관찰하는 반복검사 시행을 권장하나, 번거롭고, 시간이 오래 걸리기 때문에 대부분 단회 Widal 검사에 의존하므로 결과 해석이 용이하지 않다. 그럼에도 불구하고 단회 Widal 검사가 계속 시행되고 있는 이유는 반복검사나 배양보다 간편하고, 결과를 빨리 확인할 수

있기 때문으로 여겨진다. 그러므로 반복검사나 배양 결과보다 단회 Widal 검사 결과를 먼저 접하게 되는 임상 의들은 이 단회 결과에 따른 *S.typhi* 검출율이 Widal 검사 해석에 더 도움을 주지만, 이는 각 병원에서 Widal 검사를 의뢰하는 주치의들의 선호도와 그 지역의 정상 항체역가에 따라 달라질 수 있으며 이에 대한 보고는 아직 없다. 대부분의 국내 보고는^{1~5} *S.typhi* 검출에 따른 Widal 검사 결과율에 관한 것이므로, 장티푸스 진단을 위하여 단회 Widal 검사를 시행하는 임상 의들에게는 결과 해석에 별 도움을 주지 못했다.

따라서 저자들은 본원을 내원하여 Widal 검사를 실시하였던 양성군과 음성군에서의 *S.typhi*의 배양검출을

저자연락처: 임영애, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5, 아주대학교병원 임상병리과, Tel (0331) 219-5786

및 유용성을 살펴보아 임상인들의 장티푸스 진단을 위한 단회 Widal 검사 해석시 도움을 주고자 본 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 대 상

94년 6월부터 95년 8월까지 아주대학교병원을 방문하여 장티푸스를 진단하기 위하여 Widal 검사와 대,소변 또는 혈액검체의 세균배양이 같이 의뢰되었던 1148 명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) **Widal 검사:** 방법은 속성슬라이드법(stained *Salmonella* suspensions, Murex, England)으로 실시하였다. 즉, O, para A 및 para B 항체검사를 위하여 10 µl의 혈청을, H 항체 검사를 위하여는 5 µl의 혈청을 4군데의 슬라이드 원안에 각각 넣고, 여기에 잘 섞은 *Salmonella* suspension을 시약 dropper를 이용하여 한방울 넣은 후 applicator stick으로 교반하여 원 가득히 확산시켰다. 1분간 천천히 슬라이드를 기울이면서 관찰하였다. 항체가 양성은 박동의⁴ 기준에 따라 O 항체 1:160 이상, H 항체 1:320 이상, para A 및 para B 항체 1:160 이상으로 간주하였다.

2) **Salmonella 배양 및 동정:** McConkey agar 및 Salmonella-Shigella agar에서 자란 균을 triple sugar iron 배지에 접종후 집락 양상이 *Salmonella*가 의심될때는 동정을 위하여 motility-indole-ornithine 배지와 citrate agar에 다시 접종하였다. *Salmonella*의 antisera grouping(BBL *Salmonella* grouping antisera, Becton Dickinson, USA)을 하는데, 우선 *Salmonella* O polyvalent antisera(group A-E, Vi 포함)로 시행하여 양성시는 다시 각각의 group A, B, C₁, C₂, D, E antisera에 대하여 실시한 후 각 group이

결정되면 자동분석기인 Vitek(BioMerieux, France)로 최종 동정하였다.

3) **환자자료수집:** 본원 컴퓨터에 저장되어 있던 환자 자료중에서 Widal 검사와 배양이 같이 의뢰되었던 환자의 명단 및 Widal 검사와 배양 결과를 수집하고, 민감도, 특이도 및 효율성을 산출 검토하였다.

결 과

1. Widal 검사 결과에 따른 *S.typhi*의 검출율(Table 1)

Widal 검사의 각 항체가 양성일때 *S.typhi*의 배양검출율은 각각 O 항체 양성시 7.1%(9/126), H 항체 양성시 7.6%(11/134), O와 H 항체 동시양성시 10.9%(6/55)였다. 따라서 Widal 검사가 양성이라도, 즉 O 항체시는 92.9%, H 항체 양성시 92.4%, O와 H 항체 동시양성시 89.1%에서는 배양상 *S.typhi*가 검출되지 않는 위양성을 나타내었다. 또한 각 Widal 검사의 항체는 음성이나 *S.typhi*가 배양 검출되는 위음성율은 각각 O 항체 0.7%(7/1022), H 항체 0.5%(5/1003), O와 H항체 동시에

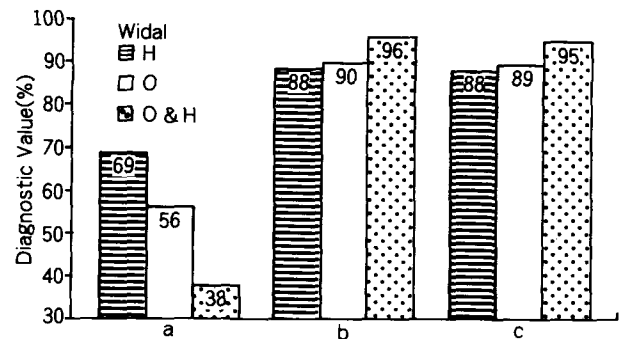


Fig. 1. Diagnostic value of Widal test.
a: Sensitivity b: Specificity c: Efficiency

Table 1. Widal test results and culture results of *S.typhi*

No.	O		H		O & H		
	+	-	+	-	+	-*	
<i>S.typhi</i> (+)	16	9	7	11	5	6	10
<i>S.typhi</i> (-)	1132	117	1015	134	998	49	1083
Total	1148	126	1022	145	1003	55	1093

* These results are included anti-O(+), anti-H(-) or anti-O(-), anti-H(+), anti-O(-), anti-H(-)

Table 2. Positive results of widal test and culture results of *Salmonella*

	No.(%)	O(%)	H(%)	O & H(%)	paraA(%)	ParaB(%)
S. typhi	16 (100)	9 (56.3)	11 (68.8)	6 (37.5)	-	2 (12.5)
D group*	28 (100)	7 (25.0)	7 (25.0)	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (14.3)
B group	32 (100)	1 (3.1)	3 (9.4)	1 (3.1)	-	3 (9.4)
C ₁ group	10 (100)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	-	1 (10.0)
Other	5 (100)	-	-	-	-	-

* These D group *Salmonella* are excluded *S.typhi* from D group *Salmonella*.

음성인 경우는 0.2%(2/1093)였다.

2. 단회 Widal 검사의 유용성(Table 1 & Fig.1.)

세균배양법에 대한 단회 Widal 검사의 민감도, 특이도 및 효율성은 각각 O 항체 56.3%(9/16), 89.7% (1015/1132), 89.3%, H 항체 68.8%(11/16), 88.2% (998/1132), 87.8%이며, O와 H항체 동시양성시는 37.5% (6/16), 95.7% (1083/1132), 94.9% 였다. 따라서 민감도는 H 항체 양성시, 특이도 및 효율성은 O와 H 항체 동시 양성시 제일 높았다.

3. 양성 Widal 결과와 Salmonella 배양 결과(Table 2)

Widal 검사상 양성을 나타내었던 *Salmonella* 균주는 *S.typhi* 뿐 만 아니라, *S.typhi* 이외의 group D *Salmonella* 28예에서도 O 항체 및 H 항체가 각각 7예에서 양성을 나타내었고, 3예에서는 O와 H 항체가 동시에 양성을 나타내었다. 32례의 group B *Salmonella*도 O 항체가 1 예, H 항체는 3예에서 양성을 나타내었다. 또한 배양상 group A *Salmonella*는 검출되지 않았으며, Widal 검사도 para A 항체는 1예의 group D *Salmonella*에서 양성을 나타내었다. Para B 항체는 3예의 group B *Salmonella* 뿐 만 아니라, 4예의 D group, 2예의 *S.typhi*와 1예의 C₁ group에서도 양성을 나타내었다.

고 안

장티푸스 진단법에는 직접 세균을 분리배양 동정하는 방법과 간접적으로 환자혈청내의 항체 역가를 측정하는 방법이 있다⁶. 세균배양이 가장 확실한 방법이나 세균을 배양, 동정하는 데는 시간이 걸리므로 환자의 즉각적인 치료방침을 세우는 데는 그리 도움이 되지 못하는 방법이다. 따라서 간편하고 신속하게 결과를 확인할 수 있는 혈청학적 방법이 계속 시행되고 있다. 혈청학적방법에는 Widal 검사이외에도 효소면역측정법이

있으나, 국내에서는 Widal 검사가 널리 사용되고 있다. Widal 검사방법에는 슬라이드법, 소량응집법 및 시험관법이 있는데, 시험관법이나 소량응집법이 비교적 위양성이 낮은 것으로 되어있으나^{4,7}, 본원을 비롯한 대부분의 병원에서는 선별검사로서 비교적 술식이 간편한 슬라이드법을 많이 사용하고 있다.

그러나 Widal 검사의 해석시는 위양성 및 위음성을 고려해야 하는데, 판독의 오류이외에도, 과거 백신에 의하여 면역이 된 경우, *S.typhi*와 공통항원을 가지고 있는 *Salmonella*종에 의한 감염시, narcotic 중독시 및 비특이적인 면역학적 반응시도 위양성을 나타낼 수 있으며^{8,9}, BCG에 의한 2차적 파종성결핵시에도 높은 역가를 나타냈다가 치료후에 감소된 보고도 있다¹⁰. 또한 적절한 시기에 검체채취가 되지 않은 경우와 질병 초기에 항생제를 복용한 경우도 위음성을 나타낼 수 있다고 하였다⁸. Mukherijee등은¹¹ India에서 장티푸스가 의심되는 환자군중 항생제를 복용하지 않았던 군에서는 88%의 혈액배양 양성율과 96%의 Widal 검사 양성율을, 전에 항생제를 복용하였던 군에서는 7%의 혈액배양 양성율과 63.5%의 Widal 검사 양성율을 보고하였다. 즉 항생제 복용시는 세균배양을 및 Widal 검사 결과가 현저히 낮아짐을 지적하고 있는데, 항생제를 쉽게 구입할 수 있는 우리나라 현 여건하에서는 정확한 진단없이 항생제를 남용하여, 임상양상이나 결과에 변화를 가져오며 배양 및 Widal 검사 결과에도 음성화를 가져와 임상 의들의 진단시 많은 어려움을 주는 것으로 되어있다³. Widal 검사의 이런 위양성 및 위음성을 보완하기 위하여 적절한 시기를 두고 항체가 변화 관찰을 권장하나 번거로움 때문에 대부분이 단회 검사결과에 의존하고 있는 실정이다.

국내의 Widal 검사에 대한 보고는 배양상 장티푸스로 확진된 환자에서의 Widal 검사 성적에 관한 것이므로^{1~5}, 단회 Widal 검사를 먼저 접하게 되는 임상 의들

이 이의 결과에 따른 *S.typhi*의 검출율을 추정하는 것은 쉽지 않다. 본 연구에서 Widal 검사의 각 항체가 양성일 때 *S.typhi*의 배양검출율은 각각 O 항체 양성시 7.1%, H 항체 양성시 7.6%, O와 H 항체 동시양성시 10.9%로서, O나 H 항체의 단독 양성보다 동시에 양성일 때 *S.typhi*의 배양검출율이 더 증가되므로 결과 해석시도 이런 점이 고려되어야 할 것으로 사료된다. 따라서 본원을 내원하였던 환자들에서는 Widal 검사 양성시에도 *S.typhi*의 검출율이 매우 낮음을 보여주어, 상대적으로 위양성율이 상당히 높음을 나타내었다. Koeleman 등은¹² 비호발지역인 Netherlands에서 Widal 검사가 실시되었던 274례중 26례에서 양성을 보였고 이중 3례만이 *S.typhi*가 검출되는 11.5%(3/26)의 검출율을 보여 본 연구보다는 약간 높았으나 거의 유사한 결과를 나타내어 역시 88.5%의 높은 위양성율을 보고하였다.

본 연구에서 *S.typhi*가 검출되었던 16례에 대한 Widal 검사의 민감도는 O 항체 양성시 9례에서 1:160 이상을 나타내어 56.3% 였고, H 항체는 11례에서 1:320 이상을 나타내어 68.8% 였다. 이에 대한 국내의 다른 보고로서 O 항체 1:160 이상을 기준으로 하였을 때의 민감도는 김등은¹ 51.8%, 김등은² 53%, 박등은³ 40%, 박등은⁴ 55.6%, 이등은⁵ 48%로서 본 연구의 56.3%보다는 모두 낮았으나 박등은³ 제외하고는 유사한 결과를 보여주었다. 또한 H 항체를 1:320 이상을 기준으로 하였을 때 민감도는 박등은³ 25.7%로 본 결과보다는 낮았으나, 박등은⁴ 69.4% 이등은⁵ 70.6%로서 본 결과와 유사하였다. O 항체의 민감도에 대한 국외의 보고로는 65%(58~82%)⁹ India에서는 1:160 이상시 61.2%¹³, Singapore에서는 1:40 이상 기준시 56%¹⁴, Malaysia에서 소아를 대상으로 1:40 이상 기준시 89%의 양성율을 보고하면서 소아에서는 일반 기준보다는 낮은 항체가 기준이 필요하다고 하였다¹⁵. Widal 검사의 O와 H 항체는 위양성율이 높음에도 불구하고 효율성이 좋은 것은 특이도가 높기 때문으로 여겨지므로 Widal 검사 음성시에는 장티푸스 이외의 다른 질환을 먼저 생각하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

S.typhi 이외에 Widal 검사상 양성을 나타내었던 균주는 *S.typhi*를 제외한 group D *Salmonella*의 25%(7/28)에서 각각 O 항체 및 H 항체에서 양성을 보였으며, 이중 3예에서는 O와 H 항체가 동시에 양성을 나타내었다. 이러한 결과는 *S.typhi*를 제외한 group D *Salmonella*에서도 교차반응하여 20%에서 양성을 나타낸다는 국외의 보고와도⁹ 유사하였다. Group B *Salmonella*에서는 O 항체가 3.1%(1/32), H 항체는 9.4%(3/32)의 양성율을 나타

내었고, para-B 항체는 9.4%(3/32)의 양성율을 나타내었다. 본 연구에서는 배양상 group A *Salmonella*는 검출되지 않았고, Widal 검사도 para A 항체는 1예의 group D *Salmonella*에서 양성을 나타내어, 본 연구에서는 para A 항체에 대한 임상적 의의는 찾기 힘들었다. 박등은³ 파라티프스 A의 28.4%(15/52)에서 O 항체가 1:160 이상, 13.5%(7/52)에서는 H 항체가 1:320 이상을 나타내어, Widal 검사가 group A *Salmonella*와도 교차반응이 있음을 보고하였다.

Widal 검사 양성시에도 *S.typhi*의 검출율이 낮은 이유는 배양법의 위음성보다는 Widal 검사의 위양성에 기인한 것으로 사료되나, 위양성의 원인에 대하여는 *S.typhi* 이외의 *Salmonella* 균주가 교차반응을 일으킨 것을 제외한 나머지에 대해서는 더 연구되어야 할 부분으로 여겨진다. 71년도에 전등¹⁶은 우리나라처럼 장티푸스가 유행하는 지역은 적어도 항체가 1:640 정도를 나타내야 장티푸스라고 확신할 수 있다고 하였으며 이때 1:160에서 1:320 사이의 역가를 나타내는 경우는 위양성인 경우가 있을 수 있다고 하였다. 그러나 항체가 1:640을 기준으로 하였을 경우는 항생제의 남용으로 인하여 낮아진 Widal 검사결과를 간과할 수 있는 문제가 있다. Widal 검사상 O 항체 음성시에도 1.1%, H 항체 음성시도 0.8%, O와 H 항체 동시 음성시에는 0.3%에서 *S.typhi*의 배양 검출되는 위음성율을 나타내므로, 비록 O와 H 항체가 동시에 음성시에 2예의 장티푸스를 간과하기는 하였으나, O와 H 항체가 동시에 음성시에는 장티푸스 이외의 다른 질환을 먼저 고려해보아야 할 것으로 여겨진다. 따라서 단회 Widal 검사는 장티푸스 진단을 위한 필수적인 검사라고 하기보다는 간편하고, 빨리 결과를 예측하게 해 줄수 있는 보조적인 검사라는 임상적 의의의 인식이 필요하다고 여겨진다.

결론

저자들은 본원을 내원하여 속성슬라이드법으로 Widal 검사를 실시하였던 양성균과 음성균에서의 *S.typhi*의 배양검출율 및 유용성을 살펴본바 임상의들의 장티푸스 진단을 위한 단회 Widal 검사 해석시 도움을 주고자 본 연구를 실시하여 다음과 결과를 얻었다.

- 1) 비록 위음성율은 1% 미만이나, 위양성율이 O와 H 항체에서 모두 90% 이상으로 높았다.
- 2) *S.typhi* 이외의 *Salmonella*군에서도 일부에서 Widal 검사상 양성을 나타내었다.
- 3) 따라서 위양성율이 높은 단회 Widal 검사 결과는

장티푸스로 오진하기 쉬우므로, 장티푸스 진단시에는 별로 유용한 검사법이 아닌 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 김은상, 최호섭, 이성동, 이상규 및 김만재: 장티푸스 288에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회지 14: 605-612, 1975
2. 김원호, 박병기, 정규복, 이현주 및 도사금: 장티푸스 168예와 파라티푸스 A 45예에 대한 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 24: 488-492, 1981
3. 박세중, 강향구, 남중, 배명조 및 윤종만: 장티푸스 진단에 있어서 Widal반응의 진단적 의의. 감염 14: 53-57, 1982
4. 박명희 및 권희정: 장티푸스 진단에 있어서 Widal 검사의 재평가. 임상병리와 정도관리 7: 79-86, 1985
5. 이호영, 장숙진, 문대수 및 박영진: 장티푸스 진단시 Widal 검사의 유용성에 관한 연구. 대한임상병리학회지 9: 541-548, 1989
6. 박승합 및 박기영: Salmonellosis에 대한 Laboratory diagnosis. 한국의과학 3: 499-503, 1971
7. 지선하, 김옥혜 및 송경순: 장티푸스의 혈청학적 검사에 있어서 시험관법과 슬라이드법의 비교. 임상병리와정도관리 11: 145-151, 1989
8. Rose NR, Macario EC, Fahey JL, Friedman H and Penn GM: Manul of clinical laboratory immunology.4th ed. Washington, American Society for Microbiology, 1992, pp 482-483
9. Ravel R: Clinical laboratory medicine: clinical application of laboratory data. 6th ed. St. Louis, Mosby, 1995, pp 215
10. Skoutelis A, Dimitrakopoulos G and Bassaris H: False positive widal reaction in high-titer disseminated BCG infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13: 261-263, 1994
11. Mukherjee C, Malik A, Khan HM and Malik A: Rapid diagnosis of typhid fever by co-agglutination in an Indian hospital. J Med Microbiol 39: 74-77, 1993
12. Koeleman JG, Regensburg DF, van Katwijk F and MacLaren DM: Retrospective study to determine the diagnostic value of the Widal test in a non-enemic country. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 11: 167-170, 1992
13. Rasaily R, Dutta P, Saha MR, Mitra U, Bhattacharya SK, Manna B, Mukherjee A, Chakravorty S and Pal SC: Value of a single Widal test in the diagnosis of typhoid fever. Indian J Med Res 97: 104-107, 1994
14. Chew SK, Cruz MS, Lim YS and Monteiro EH: Diagnostic value of the Widal test for typhoid fever in Singapore. J Trop Med Hyg 95: 288-291, 1992
15. Choo KE, Razif AR, Oppenheimer SJ, Ariffin WA, Lau J and Abraham T: Usefulness of the Widal test in diagnosing childhood typhoid fever in endemic areas. J Paediatr Child Health 29: 36-39, 1993
16. 전중휘 및 정희영: 감염병. 최신의학사, 개정판, 1971, pp249