

Widal검사는 지속되어야 하는가?

김선의 · 김신규 · 박일규 · 강정옥 · 최태열

한양대학교 의과대학 임상병리학교실

Is the Widal Test Still Useful ?

Sun-E Kim, M.D., Think-You Kim, M.D., Ile Kyu Park, M.D., Jung Oak Kang, M.D., and Tae Yeal Choi, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Background : Widal test has been one of the most important diagnostic tests for typhoid and is still widely used. Widal test has been useful diagnostic tool for typhoid in endemic areas, while it has been largely abandoned in developed countries. Since 1990, occurrence of typhoid has been markedly decreased in Korea, we studied diagnostic usefulness and criteria of Widal test from 1990 to 1997.

Methods : Using rapid slide titration method (Stained Salmonella suspensions, Murex Biotech Ltd., Dartford, England), the Widal test was done in 116 nontyphoid salmonellosis patients, 75 patients with proven typhoid fever, and 173 cases of clinically suspected typhoid fever patients. Stastical analysis was done with discriminant analysis in culture proven salmonellosis.

Results : Fifty-four culture proven cases of *Salmonella paratyphi* (*S. paratyphi*) A and *S. paratyphi* B showed no significant cutoff value in O antibodies. *Salmonella typhi* (*S. typhi*) O titer at the 1:160 and above showed lower sensitivity (37.3% vs. 69.3%) and specificity (91.4% vs. 93.1%) compared to *S. typhi* H titer at the 1:320 and above in diagnosis of culture proven cases of typhoid. We applied $D (0.01 \times H \text{ titer} + 0.001 \times O \text{ titer} - 1.635)$ score which result from discriminant analysis. Positive D score (≥ 0.21) showed sensitivity of 72% and specificity of 92.2% in culture proven cases of typhoid. In clinically suspected patients, positive D score showed 39.3% of sensitivity.

Conclusions : We concluded that the Widal test for O antibodies of *S. paratyphi* A and *S. paratyphi* B is not useful for diagnosis of paratyphoid fever. In the present study *S. typhi* H antibodies are more diagnostic than *S. typhi* O antibodies. We applied D score and positive D score showed increased sensitivity of Widal test than application of O antibody titer. (*Korean J Clin Pathol* 1999; 19: 215-21)

Key words : Widal test, Typhoid fever, Paratyphoid fever, Discriminant score

서 론

장티푸스는 배양검사에서 혈액, 변, 드물게 요, 또는 체액에서 *Salmonella typhi* (*S. typhi*)를 분리함으로써 확진할 수 있다.

발병 제 1주에는 균혈증으로 인하여 혈액에서 85%내외의 균검출률을 보이고, 제 3주에는 혈청검사 양성률과 변 검출률이 70%이상, 혈액배양 양성률은 45%, 요 균검출률은 25%이며, 제 5주에 혈청내 항체검출률은 정상에 달하고 점차 하강한다[1]. 따라서 발병 초에는 혈액배양이 제일 좋은 진단법이다. 혈액배양보다는 골수천자혈배양이 균검출률이 더 높은 것으로 알려져 있고[2], 혈액배양 검사의 양성률은 항생제를 사용하거나, 시일이 경과된 검체 채취 등으로 실제로는 더 떨어지게 된다. 또한 배양검사는 적어도 2-3일이 걸리고, 골수천자와 같은 침습적 방법은 환자들이 기피하기

접 수 : 1998년 9월 28일

접수번호 : KJCP1220

수정본접수 : 1998년 11월 25일

교신저자 : 김 신 규

우 133-792 서울시 성동구 행당동 17
한양대학교 의과대학 임상병리과
전화 : 02-2290-8975, Fax : 02-2298-1735

때문에 장티푸스의 진단은 임상증상과 Widal검사와 같은 혈청학적 검사에 주로 의존하여 왔다.

Widal검사는 1896년에 소개된 이래 지난 100여년간 중요한 혈청학적 진단방법으로 쓰여 왔으나, 선진국에서는 배양검사로 확진된 장티푸스환자에서 매우 낮은 민감도를 나타내기 때문에 역사적인 의미만을 가지는 검사법으로 소개되고 있다[3, 4]. 그러나, 장티푸스 유행지역에서는 Widal검사의 민감도와 특이도가 높게 보고되어 왔기 때문에[5, 6], 아직까지 발열이 있는 임상환자에서 기본검사종목의 하나로 사용되고 있다. 우리나라에서는 장티푸스가 비교적 흔했던 1980년대까지 꾸준히 장티푸스와 Widal검사에 대한 문헌을 찾아볼수 있는데, 다른 유행지역의 나라에 비해서는 양성률이 낮은 편으로 보고되었다[7, 12].

장티푸스를 포함한 살모넬라 감염은 지난 수십년간 변화된 양상을 보여왔다. 선진국에서는 이미 40여년전에 장티푸스가 현격하게 감소되고 비장티푸스성 살모넬라 감염이 대부분을 차지하게 되었고[13, 14], 우리나라에서도 1990년 이후 비슷한 변화를 보여왔다[15]. 이러한 변화된 상황에서도 Widal검사는 여전히 임상 의가 자주 의뢰하는 검사중의 하나이며, 결과의 해석에 대해서 임상사의 문의가 드물지 않다. 이에 저자들은 우리나라의 살모넬라 감염 양상이 선진국과 유사하게 변하기 시작한 1990년 이후에 관례적으로 시행되어 왔던 장티푸스와 파라티푸스에 대한 Widal검사가 진단에 얼마나 도움을 주는가, 진단적 유의수준의 항체역가의 설정은 어떠한가 하는 것을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

대상환자는 총 367례로 1990년부터 1997년까지 한양대학교병원 임상병리과에서 배양검사에서 살모넬라균이 분리되었고 Widal검사를 시행한 191례와 배양검사는 음성이나 임상적으로 장티푸스 진단을 받은 173례를 포함하였다.

2. 균의 분리 및 동정

균의 분리와 동정은 통상의 배양검사와 생화학적 방법으로 시행되었다. 배양검사에서 양성을 보인 191예는 *S. typhi* 75명, *S. paratyphi* A 4명, *S. paratyphi* B 50명이었고 나머지 62명은 그외의 살모넬라균(C군, D군, E군)이 분리된 환자였다. *S. typhi*가 분리된 검체의 종류는 혈액이 69예, 변 14예, 담즙 1예, 요 1예이었고, 이중 8예는 혈액과 변 모두에서 검출되었다. 변에서 균이 분리된 1명과 담즙에서 균이 분리된 1명은 담석증이 있는 보건자로 대상환자에서 제외하였다. *S. paratyphi* A가 분리된 4예는 혈액 3예, 변 1예이었고, *S. paratyphi* B가 분리된 50예는 혈액 4예, 변 44예, 심낭액 1예, 세척액 1예이었다.

3. Widal검사

Widal검사는 *S. typhi*의 O항원과 H항원, *S. paratyphi* A의 O항원, *S. paratyphi* B의 O항원을 사용하여 지시된 방법에 따라 비동화하지 않은 혈청을 사용하여 신속 슬라이드법(Stained Salmonella suspensions, Murex Biotech Ltd., Dartford, England)으로 시행하였다. 흰 판의 3 cm 직경의 원내에 환자혈청 80, 40, 20, 10, 5 μ L씩을 떨어뜨린후 각각 한 방울의 염색된 항원부유액과 잘 혼합하여 반응시키고, 천천히 돌려가면서 1분후 응집여부를 관찰하였다. 시험관법의 혈청희석배수 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320과 동일한 역가로 판단하였다.

4. 통계

통계처리는 배양검사로 확진된 장티푸스 환자 75명을 질병군으로, 비장티푸스성 살모넬라증 환자 116명을 대조군으로 하였다. 통계처리방법은 *S. typhi* O항체역가와 *S. typhi* H항체역가를 독립변수로 보고 윈도우용 SPSS 7.5.2K를 이용하여 판별분석을 시행하였다.

결 과

1. 파라티푸스 A와 B

S. paratyphi A가 분리된 환자는 총 5명이었고 이중 4명이 Widal검사를 시행하였다. 4명중 3명의 *S. paratyphi* A에 대한 O항체역가는 1:20이었고 1명만이 1:80이었다.

배양검사에서 *S. paratyphi* B가 분리된 환자는 총 111명이었으나 이중 50명만이 Widal검사를 시행하였고, *S. paratyphi* B에 대한 O항체역가는 1:20이하가 58%를 차지하였다(Table 1). ROC (receiver operating curve)에서 진단에 유의한 O항체역가를 구할수 없었다(Fig. 1).

2. 장티푸스

배양검사로 확진된 장티푸스 환자 75명에서 1회 Widal 검사의 민감도와 특이도는 *S. typhi* O항체역가 1:160 이상일 때(Fig. 2) 37.3%와 91.4%이었고, H항체역가 1:320 이상일 때(Fig. 3) 69.3%와 93.1%이었다(Table 2, Table 3). 배양검사는 음성이나 임상적으로 장티푸스 진단을 받은 173예에 위 역가를 적용할 때 Widal 검사 양성률은 O항체에 대해 19.5%, H항체에 대해 37.7%이었다.

Widal검사의 O항체와 H항체역가를 이용한 판별분석결과 표준화 정준판별함수계수가 H항체 0.950, O항체 0.117이었다.

Table 1. Results of Widal test for bacteriologically proven cases of paratyphoid B (1990-1997)

	≤1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	total
antibody to						
<i>S. paratyphi</i> B-O	29 (58%)	15 (30%)	3 (6%)	0 (0%)	3 (6%)	50
<i>S. typhi</i> O	38 (76%)	5 (10%)	3 (6%)	3 (6%)	1 (2%)	50
<i>S. typhi</i> H	18 (36%)	16 (32%)	8 (16%)	4 (8%)	4 (8%)	50

Table 2. Results of single Widal test for bacteriologically proven cases of typhoid (1990-1997)

cutoff	sensitivity	specificity
O ≥ 1: 80	56.0%	87.9%
O ≥ 1: 160	37.3%	91.4%
H ≥ 1: 160	80.0%	79.3%
H ≥ 1: 320	69.3%	93.1%
D ≥ 0.21	72.0%	92.2%

Abbreviation : D, discriminant score.

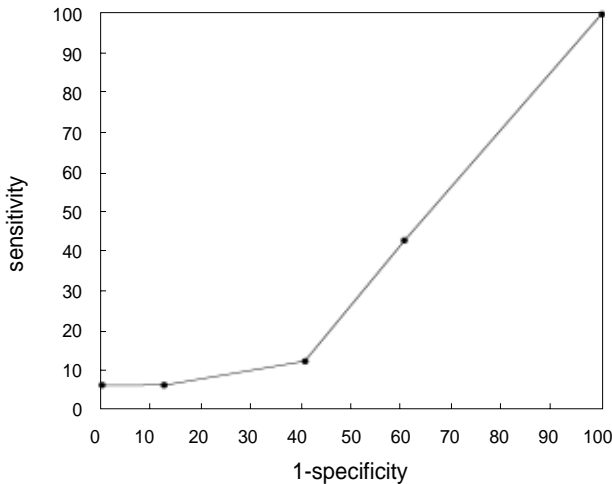


Fig. 1. ROC curve for O antibodies to *S. paratyphi* B between paratyphoid B and the other salmonellosis.

다음의 식은 비표준화 정준판별함수를 이용한 판별점수(D)를 나타내었다.

$$D = 0.01 \times \text{H항체역가} + 0.001 \times \text{O항체역가} - 1.635$$

함수의 집단중심점은 장티푸스 1.188, 비장티푸스성 살모넬라 증 -0.768이었고 두 중심점의 중앙값은 0.21이었다. 판별점수가 중앙값보다 작으면 비장티푸스성 살모넬라증으로, 중앙값보다 크면 장티푸스로 분류하였다. 배양검사로 확진된 장티푸스 환자 75명에서 판별점수의 민감도는 72%, 특이도는 92.2%이었다. 배양검사는 음성이나 임상적으로 장티푸스 진단을 받은 173예에서

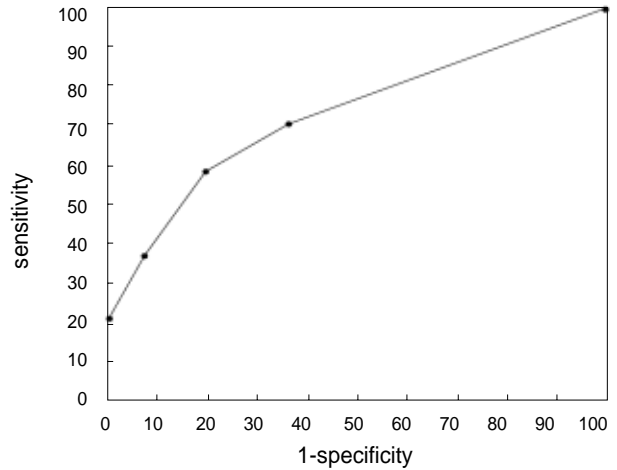


Fig. 2. ROC curve for O antibodies to *S. typhi* between typhoid fever and nontyphoid salmonellosis.

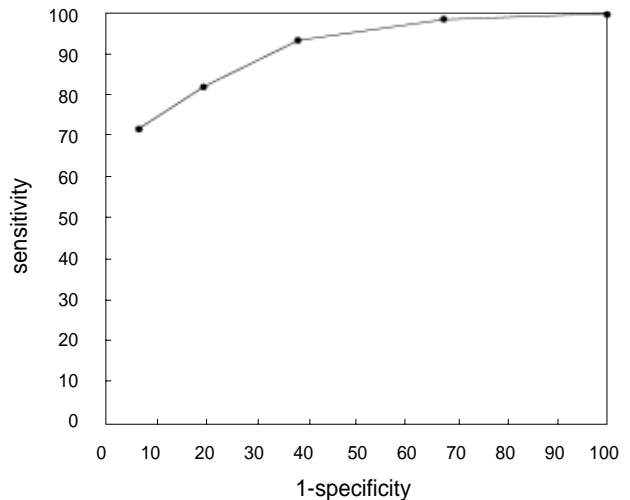


Fig. 3. ROC curve for H antibodies to *S. typhi* between typhoid fever and nontyphoid salmonellosis.

Widal검사의 양성률은 *S. typhi* O항체역가 1:160 이상을 적용할 때 19.5%이었고, 판별점수를 적용할 때 39.3%이었다.

배양검사로 확진된 환자중 발병일로부터 검사일까지의 기간에 따른 Widal검사 양성률은 *S. typhi* O항체역가 1:160 이상 또는

Table 3. Antibody titer of single Widal test for bacteriologically proven cases of typhoid (1990-1997)

	≤1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	total
antobody to						
<i>S. typhi</i> O	22 (29.4%)	9 (12%)	16 (21.3%)	12 (16%)	16 (21.3%)	75
<i>S. typhi</i> H	1 (1.3%)	5 (6.7%)	9 (12%)	8 (10.7%)	52 (69.3%)	75

Table 4. Days of illness and results of the Widal test against *S. typhi* in patients with bacteriologically proven typhoid fever (1990-1997)

	Days of illness					Total
	0-7	8-14	15-21	21-35	>35	
No. of tested sera	29	19	13	8	6	75
O titer ≥1:160 only	3	1	1*	0	0	5 (6.7%)
H titer ≥1:320 only	9	9	9	2	0	29 (38.7%)
H titer ≥1:320 and O titer ≥1:160	8	3	3	5	5	
total (%)	20 (68.9%)	14 (73.7%)	13 (100%)	7 (87.5%)	5 (83.3%)	
D ≥ 0.21	(62.1%)	(63.2%)	(84.6%)	(87.5%)	(100%)	

* : result of second Widal test after 7 days of first Widal test.

Abbreviation: See Table 2.

H항체역가 1:320 이상을 적용할 때 발병 첫 주이후부터 70% 전후를 나타내었고, 판별점수를 적용할 때 발병 첫 주이후부터 60% 이상을 나타내었다(Table 4).

고 찰

Widal검사는 살모넬라의 O항체와 H항체역가를 측정하는 방법으로 우리나라에서는 관례적으로 *S. paratyphi* A와 *S. paratyphi* B의 O항원, *S. typhi* O와 H항원 등 4가지 항원을 사용하고 있다. Widal검사의 진단적 유의수준은 유행성의 차이에 따라 그 지역에 맞게 설정하는 것이 중요하며, 외국에서는 유행지역내에서도 Widal검사 양성률의 차이를 보고하고 있다[5, 6, 16-18]. 우리나라에서는 정상인에서 1970년대는 O항체역가 1:80, H항체역가 1:20까지, 1980년대는 O항체역가 1:80, H항체역가 1:160까지 가질수 있다고 하였다[1, 12]. 장티푸스 환자에서 1:160 이상의 O항체역가를 진단적 유의수준으로 할 때 Widal검사의 양성률은 1970년대에는 55.6-83.4%, 1980년대에는 40-55.6%사이로 보고되었고[7-12]. 저자들의 경우 37.3%이었다(Table 2).

Widal검사의 양성률이 낮은 이유로는 항생제의 남용, 표준화되지 않은 항원의 사용, 검사실간 기술적 차이, 지역간의 Widal역가의 진단적 유의수준의 차이, 장티푸스 예방접종 등이 알려져 있다[19]. 그동안 국내외의 여러 연구자들이 장티푸스의 조기진단을 위해 새로운 검사법들, 즉 효소면역측정법, Vi간접면역형광항체검출법, 중합연쇄효소반응법 등을 적용해서 비교적 높은 민

감도와 특이도를 보고하고 있으나, 임상적으로 현재 적용되는 방법은 없는 실정이다[20-29].

일반적으로 Widal검사에서 O항체역가의 상승이 더 의의가 있고 특이도가 높은 것으로 되어 있다[6, 30-32]. 그러나, *S. typhi*는 O항원 9, 12를 보유하며 O항원 9는 모든 D군 살모넬라에서, O항원 12는 A군, B군, D군 살모넬라에서 공통으로 존재하여, 다른 살모넬라의 감염에서도 *S. typhi* O항원과 반응할 수 있는 항체를 생산할 수 있다[15]. 최근 살모넬라 감염의 양상은 비장티푸스성 살모넬라 감염이 대부분을 차지하고 그중에서도 B군과 비장티푸스성 D군 살모넬라 감염이 가장 흔하게 되었다[14]. 따라서 O항원을 사용하였을 때 항원결정기를 공유하는 다른 살모넬라 감염 때문에 Widal검사의 민감도와 특이도가 더 다양하게 나타날 수 있다[4].

Brodie는 이미 1964년 Aberdeen유행을 분석하면서 장티푸스의 조기 진단에 O항체역가보다 H항체역가가 더 진단적이었다고 한 바 있다[33]. 최근 인도에서는 배양양성인 장티푸스 환자에서 O항체역가보다 H항체역가의 상승이 현저한 반면, 일반인에서는 H항체유용률이 낮아 두 항체의 진단적 유용성에 대해 재고가 필요하다고 지적하고 있다[18]. 우리나라에서도 박 등이 확진된 장티푸스 환자에서 H항체역가만 상승한 경우가 20.8%로 특이성은 약간 낮으나 진단에 도움이 되었다고 보고한 바 있고[12], 저자들의 경우는 H항체역가만 상승된 예가 전체의 38.7%로 더 현저하였다(Table 4). 이에 저자들은 배양검사로 확진된 장티푸스 환자를 질병군으로, 비장티푸스성 살모넬라증 환자를 대조군으로 하여 판별분석을 시행하여 표준화 정준판별함수계수로 H항체역

가 0.950, O항체역가 0.117를 구할 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 장티푸스의 진단에 있어 H항체역가의 상승이 더 기여하는 것을 증명할 수 있었다.

이제까지 H항체역가의 상승은 민감도는 높으나 다른 질환에서도 비특이적으로 증가하고 비장티푸스성 살모넬라증과 교차반응을 보일 수 있으므로 과거감염, 또는 다른 살모넬라감염에 의한 교차반응을 나타내는 것으로 생각되어 왔다[6, 30, 31]. 그러나, 본 연구에서 Widal검사에서 위양성을 보였던 비장티푸스성 살모넬라증 환자는 H항체역가 1:320 이상일 때 6.9%로 가장 낮았고, 판별점수를 적용할 때 7.8%, O항체역가 1:160 이상일 때 8.6%로 O항체의 위양성이 가장 많았다.

장티푸스에 대한 Widal검사 양성률은 일반적으로 발병 제2주 이후부터 증가하여 제 5주에 절정을 이룬 후 떨어지게 된다[1]. 그러나, 유행지역에서는 장티푸스를 앓지 않은 사람도 Widal역가가 높게 나올 수 있으며 면역학적으로 이미 감염된 상태이므로 감염이 될 경우 면역반응이 빨리 일어나 발병 첫 주에도 높은 양성률을 나타낼 수 있다[6]. 그동안 국내에서는 유행기간에 따른 Widal검사 양성률이 발병 제 2-3주 이후에나 60-80% 정도였음을 보고하였으나[7-12], 저자들의 경우 *S. typhi* O항체역가 1:160 이상 또는 H항체역가 1:320 이상을 적용할 때 발병 첫 주부터 70% 전후, 판별점수를 적용할 때 60% 이상으로 나타나 유행지역에 부합되는 양상이었다(Table 4).

박 등은 장티푸스의 경우 특히 *S. paratyphi* B의 항체역가가 상승되거나 그 역가가 장티푸스의 역가보다 낮다고 하였다[1]. 본 연구에서 확진된 장티푸스 환자가 1:160 이상의 *S. paratyphi* B-O항체역가의 상승을 동반한 경우는 14.7%이었고, 대부분 동일역가이상으로 *S. typhi* O 또는 H 항체역가가 상승되어 있었다. 1:80 이상의 *S. paratyphi* A-O항체역가의 상승을 동반한 경우는 21.3%로 대부분 동일역가이상의 *S. typh* O항체역가의 상승을 보였고, 모든 예에서 *S. typh* H항체역가가 1:320으로 상승되어 있었다. 저자들의 경우 장티푸스 환자는 *S. paratyphi* A-O항체역가의 상승을 더 많이 동반하였고, 이때에도 *S. typh* H항체역가의 상승이 더 진단에 도움이 되었다.

배양검사에서 *S. typhi*가 분리되었으나 1회 Widal검사에서 두 가지 항체역가의 판별점수가 중앙값미만으로 위음성을 보인 경우는 21예(28%)였다. 균이 분리된 검체의 종류는 혈액이 19명, 대변이 2명이었다(Table 4). 아직 감염초기이거나, 항원자극의 부족, 항체형성의 결핍, 균체가 활액처럼 항체를 생성하는 계와 접촉이 안되는 장소에 감염된 경우 등은 항체가 형성되지 않을 수 있다[6]. 본 연구에서 대상환자들이 대부분 먼저 약국이나 1차 의료기관에서 치료를 받은 과거력이 있고, 대부분의 환자들이 발병 제 1-2주에 Widal검사를 하였기 때문에 이러한 것들이 위음성의 요인으로 작용했을 것으로 생각된다.

파라티푸스에 대한 Widal검사를 살펴보면, 배양검사에서 *S. paratyphi* A가 분리된 4명중 1명만이 *S. paratyphi* A-O항체역가가 1:80으로 양성이었으나, 이 환자를 포함한 2명의 *S. typhi*

O항체역가가 1:160 이상이었다. 배양검사에서 *S. paratyphi* B가 분리된 50명의 환자에서 진단적 유의수준인[10] *S. paratyphi* B-O항체역가 1:320을 보인 환자는 3명뿐이었고(Table 1), 비장티푸스성 D군 살모넬라가 분리된 1명에서 위양성을 보였다. 저자들의 경우 파라티푸스 A환자는 오히려 *S. paratyphi* A-O항체역가보다 *S. typhi* O항체역가가 높았고(Table 1), 파라티푸스 B환자는 *S. paratyphi* B-O항체역가의 양성률이 너무 낮아서 진단적 의미를 보이지 않았다.

결론적으로 관례적으로 시행되어 왔던 파라티푸스 A와 B에 대한 Widal검사는 진단에 유용한 결과를 보이지 않아 좀더 많은 대상으로 연구할 필요가 있다고 사료되었다. 장티푸스에 대한 Widal검사는 널리 알려졌던 것과는 달리 H항체역가의 상승이 O항체역가의 상승보다 진단적 의미가 더 있었으며, 저자들은 진단적 유의수준에 O항체역가를 적용하는 대신, 판별점수($D \geq 0.21$)를 적용하여 Widal검사의 민감도를 더 높일 수 있었다.

요 약

배경 : Widal검사는 지난 100여년간 장티푸스 진단에 있어 중요한 혈청학적 진단법의 하나로 널리 사용되어 왔다. Widal검사는 유행지역에서는 비교적 높은 양성률을 보여 왔으나, 선진국에서는 민감도가 매우 낮아 역사적인 의미만을 가지는 검사법으로 소개되고 있다. 우리나라에서는 장티푸스가 비교적 흔했던 1980년대까지는 Widal검사에 대한 연구들이 활발히 보고되어 왔다. 저자들은 장티푸스의 발생이 과거에 비해 현저히 감소한 1990년 이후에 Widal검사가 얼마나 진단적 유용성을 가지며, 진단적 유의수준의 항체역가 설정은 어떠한지를 알아보고자 하였다.

방법 : 1990년부터 1997년까지 배양검사에서 균이 분리된 장티푸스환자 75명과 파라티푸스 A환자 4명, 파라티푸스 B환자 50명을 포함한 비장티푸스성 살모넬라증 환자 116명, 배양검사음성이거나 임상적으로 장티푸스로 진단받은 환자 173명을 대상으로 하였다. Widal검사는 신속슬라이드법(Stained Salmonella suspensions, Murex biotech Ltd., Dartford, England)으로 시행하였다. 통계처리는 배양검사로 확진된 장티푸스 환자를 질병군으로, 비장티푸스성 살모넬라증 환자를 대조군으로 하여 판별분석을 시행하였다.

결과 : 배양검사로 확진된 54명의 파라티푸스 A와 B환자에서 각각의 O항체는 진단에 유의한 역가상승을 보이지 않았다. 배양검사로 확진된 장티푸스 환자에서 민감도와 특이도는 O항체역가 1:160 이상을 적용할 때 37.3%와 91.4%, H항체역가 1:320 이상을 적용할 때 69.3%와 93.1%이었다. 판별분석결과 아래의 식을 구할 수 있었다. 이 판별점수($D \geq 0.21$)를 적용할 때 Widal검사의 민감도는 72%, 특이도는 92.2%이었다. 배양검사음성이거나 임상적으로 장티푸스로 진단받은 환자들에서 Widal검사 양성률은 판별점수를 적용할 때 39.3%이었다.

$$D = 0.01 \times \text{H항체역가} + 0.001 \times \text{O항체역가} - 1.635$$

결론 : 1. 기존의 파라티푸스 A와 B의 O항원에 대한 항체를 검출하는 Widal검사는 파라티푸스의 진단에 유용한 결과를 보이지 않았다. 2. 장티푸스에 대한 Widal검사는 O항체보다 H항체역가가 더 진단적이었다. 3. Widal검사의 진단적 유의수준의 설정은 O항체역가를 적용하는 대신, H항체역가의 상승을 반영한 판별점수를 적용하여 특이도는 유지하면서 민감도를 더 높일 수 있었다.

참고문헌

1. 박승함 및 박기영. *Salmonellosis*에 대한 *Laboratory diagnosis*. 한국의 과학 1971; 3: 499-53.
2. Gilman RH, Terminal M, Levine MM, Hernandez-Mendoza P, Hornick RB. *Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of Salmonella typhi in typhoid fever. Lancet 1975; 31: 1211-3.*
3. Woods GL, Ayers LW, Washington JA. *Medical bacteriology*. In: Henry JB, ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1132-69.
4. Rose NR, Conway de Macario E, et al. eds. *Manual of clinical laboratory immunology*. 5th ed. Washington: ASM press, 1997: 491-4.
5. Pang T and Puthuchery SD. *Significance and value of the Widal test in the diagnosis of typhoid fever in an endemic area. J Clin Pathol 1983; 36: 471-5.*
6. Senewiratne B, Chir B, Senewiratne K. *Reassessment of the Widal test in the diagnosis of typhoid. Gastroenterology 1977; 73: 233-6.*
7. 김은상, 최호섭, 이성동, 이상규, 김만재. 장티푸스 288예에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회잡지 1975; 18: 605-11.
8. 이창운, 임희철, 이방현, 이동후, 박경남, 이정희 등. 장티푸스 환자 257예에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회잡지 1977; 20: 291-6.
9. 이호용, 박규언, 고영식, 이해선, 변기수. 장티푸스 561예에 대한 임상적 관찰. 대한내과학회잡지 1978; 21: 647-52.
10. 박세중, 강형구, 배명조, 남 중, 윤종만. 장티푸스 진단에 있어서 Widal반응의 진단적 의의. 감염 1982; 14: 53-7.
11. 김원호, 박병기, 정규복, 이현주, 도사금. 장티푸스 168예와 파라티푸스 A 45예에 대한 임상적관찰. 대한내과학회잡지 1981; 24: 488-92.
12. 박명희 및 권희정. 장티푸스진단에 있어서 Widal 검사의 재평가. 임상병리와 정도관리 1985; 7: 79-86.
13. Keusch GT. *Salmonellosis*. In: Fauci AS, Braunwald E, et al. eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 950-6.
14. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 5th ed. Philadelphia: J.B Lippincott, 1997: 200-3.
15. 정윤섭, 이경원, 이삼열. 최신진단미생물학. 제2개정판. 서울: 서흥출판사. 1993: 187-91.
16. Hoffman SI, Flanigan TP, Klaucke D, Leksana B, Rockhill RC, Punjabi NH, et al. *The Widal slide agglutination test, a valuable rapid diagnostic test in typhoid fever patients at the infectious diseases hospital of Jakarta. Am J Epidemiol 1986; 123: 869-75.*
17. Rasaily R, Dutta P, Saha MR, Mitra U, Bhattacharya SK, Manna B, et al. *Value of a single Widal test in the diagnosis of typhoid fever. Indian J Med Res 1993; 97: 104-7.*
18. Shukla S, Patel B, Chitnis DS. *100 years of Widal test and its reappraisal in an endemic area. Indian J Med Res 1997; 105: 53-7.*
19. Devillier AB, Deupree RH, Dickinson C, Beeler MF. *Comparative study of typhoid O antigens. Am J Clin Pathol 1965; 44: 410-2.*
20. Beasley W, Joseph SW, Weiss E. *Improved serodiagnosis of salmonella enteric fevers by an enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1981; 13: 106-14.*
21. 이하백, 박종무, 임경일. 장티푸스진단을 위한 enzyme-linked immunosorbent assay의 효용성에 관한 연구. 한양의학술지 1983; 3: 87-100.
22. Nardiello S, Pizzella T, Russo M, Galanti B. *Serodiagnosis of typhoid fever by enzyme-linked immunosorbent assay determination of anti-Salmonella typhi lipopolysaccharide antibodies. J Clin Microbiol 1984; 20: 718-21.*
23. 최강원, 오명돈, 황응수, 김윤원, 차장용. 장티푸스에서 효소면역측정법의 진단적 가치. 감염 1985; 17: 149-53.
24. 김정호, 송경순, 김 응, 정응섭, 한지숙, 이삼열. 장티푸스진단을 위한 효소결합면역측정법의 임상적 응용에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1986; 6: 437-47.
25. 황성철, 김준명, 김 응, 홍천수, 김정호, 권오현. 장티푸스의 조기진단에 있어서 LPS항원을 이용한 효소결합면역측정법의 유용성에 관한 연구. 감염 1987; 19: 107-15.
26. 김준명, 김 응, 홍천수, 정윤섭, 박기일. 장티푸스 진단에 있어 Vi-간접면역형광항체법의 유용성. 대한내과학회지 1987; 33: 753-61.
27. Choo KE, Oppenheimer SJ, Ismail AB, Ong KH. *Rapid serodiagnosis of typhoid fever by dot enzyme immunoassay in an endemic area. Clin Infect Dis 1994; 19: 172-6.*
28. Song JH, Cho H, Park MY, Na DS, Moon HB, Pai CH. *Detection of Salmonella typhi in the blood of patients with typhoid fever by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1993; 31: 1439-43.*
29. 송재훈. 중합효소연쇄반응을 이용한 장티푸스의 새로운 진단법의 개발. 대한내과학회지 1994; 46: 229-37.
30. Reynolds DW, Carpenter L, Simon WH. *Diagnostic specificity of Widal's reaction for typhoid fever. JAMA 1970; 214: 2192-3.*
31. Schroeder SA. *Interpretation of serologic tests for typhoid fever. JAMA 1968; 206: 839-40.*

32. Sarasombath S, Banchuin N, Sukosol T, Rungpitarangsi B, Manasatit S. *Systemic and intestinal immunities after natural typhoid infection. J Clin Microbiol 1987; 25: 1088-93.*

33. Brodie J. *Antibodies and the Aberdeen typhoid outbreak of 1964. I. The Widal reaction. J Hyg 1977; 79: 161-80.*