



주간 건강과 질병

PHWR

Public Health Weekly Report

Vol. 16, No. 16, April 27, 2023

Content

유행 보고

481 2022년 방역 완화시기 호남지역 외국인 유학생 입국자
코로나19 역학조사 결과와 대응

조사/감시 보고

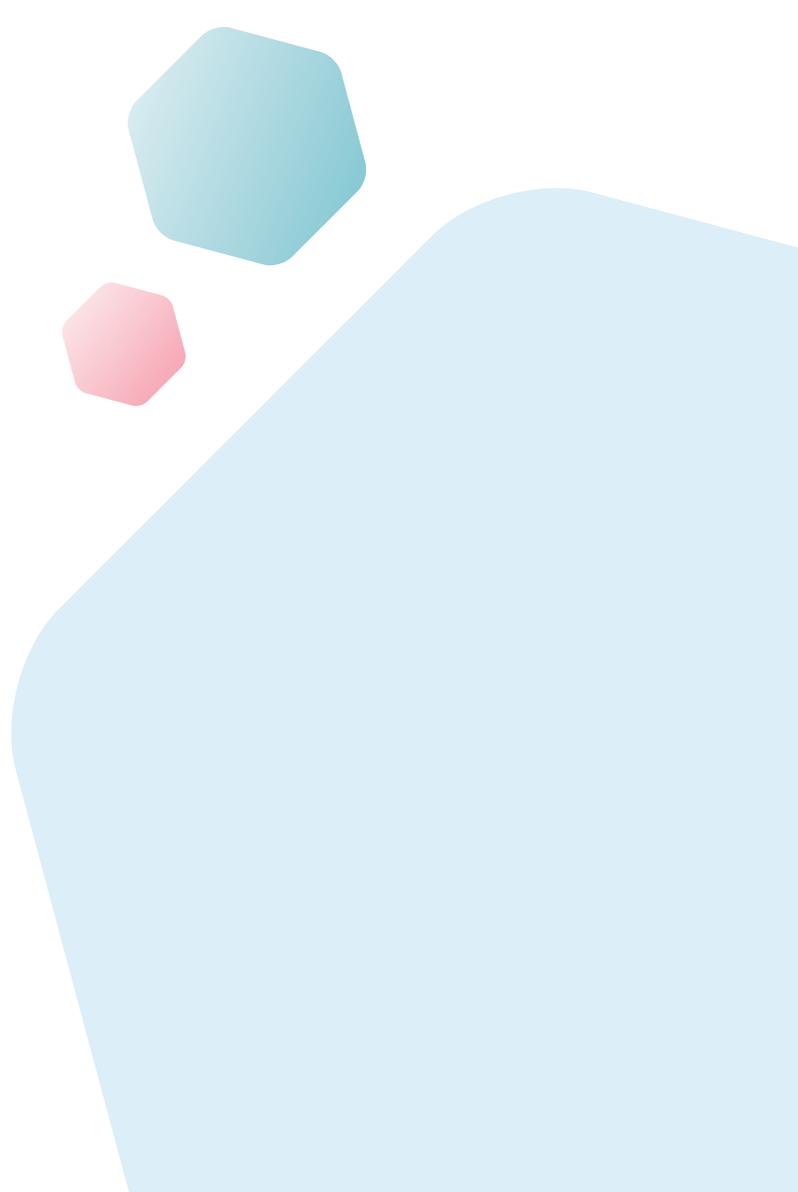
496 원인불명 소아 급성간염 감시체계 운영결과 보고

질병 통계

519 간접흡연 노출률 추이, 2012-2021년

Supplements

주요 감염병 통계



KDCA

Korea Disease Control and
Prevention Agency

Aims and Scope

주간 건강과 질병(*Public Health Weekly Report*) (약어명: *Public Health Wkly Rep*, PHWR)은 질병관리청의 공식 학술지이다. 주간 건강과 질병은 질병관리청의 조사·감시·연구 결과에 대한 근거 기반의 과학적 정보를 국민과 국내·외 보건의료인 등에게 신속하고 정확하게 제공하는 것을 목적으로 발간된다. 주간 건강과 질병은 감염병과 만성병, 환경기인성 질환, 손상과 중독, 건강증진 등과 관련된 연구 논문, 유행 보고, 조사/감시 보고, 현장 보고, 리뷰와 전망, 정책 보고 등의 원고를 게재한다. 주간 건강과 질병은 전문가 심사를 거쳐 매주 목요일(연 50주) 발행되는 개방형 정보열람(Open Access) 학술지로서 별도의 투고료와 이용료가 부과되지 않는다.

저자는 원고 투고 규정에 따라 원고를 작성하여야 하며, 이 규정에 적시하지 않은 내용은 국제의학학술지편집인협회(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)의 Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<https://www.icmje.org/>) 또는 편집위원회의 결정에 따른다.

About the Journal

주간 건강과 질병(eISSN 2586-0860)은 2008년 4월 4일 창간된 질병관리청의 공식 학술지이며 국문/영문으로 매주 목요일에 발행된다. 질병관리청에서 시행되는 조사사업을 통해 생성된 감시 및 연구 자료를 기반으로 근거중심의 건강 및 질병관련 정보를 제공하고자 최선을 다할 것이며, 제공되는 정보는 질병관리청의 특정 의사와는 무관함을 알린다. 본 학술지의 전문은 주간 건강과 질병 홈페이지(<https://www.phwr.org/>)에서 추가비용 없이 자유롭게 열람할 수 있다. 학술지가 더 이상 출판되지 않을 경우 국립중앙도서관(<http://nl.go.kr>)에 보관함으로써 학술지 내용에 대한 전자적 자료 보관 및 접근을 제공한다. 주간 건강과 질병은 오픈 액세스(Open Access) 학술지로, 저작물 이용 약관(Creative Commons Attribution Non-Commercial License: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)에 따라 비상업적 목적으로 사용, 재생산, 유포할 수 있으나 상업적 목적으로 사용할 경우 편집위원회의 허가를 받아야 한다.

Submission and Subscription Information

주간 건강과 질병의 모든 논문의 접수는 온라인 투고시스템(<https://www.phwr.org/submission>)을 통해서 가능하며 논문투고 시 필요한 모든 내용은 원고 투고 규정을 참고한다. 주간 건강과 질병은 주간 단위로 홈페이지를 통해 게시되고 있으며, 정기 구독을 원하시는 분은 이메일(phwrcdc@korea.kr)로 성명, 소속, 이메일 주소를 기재하여 신청할 수 있다.

기타 모든 문의는 전화(+82-43-219-2955, 2958, 2959), 팩스(+82-43-219-2969) 또는 이메일(phwrcdc@korea.kr)을 통해 가능하다.

발행일: 2023년 4월 27일

발행인: 지영미

발행처: 질병관리청

편집사무국: 질병관리청 건강위해대응관 미래질병대비과
(28159) 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오송보건의료행정타운
전화. +82-43-219-2955, 2958, 2959, 팩스. +82-43-219-2969

이메일. phwrcdc@korea.kr

홈페이지. <https://www.kdca.go.kr>

편집제작: ㈜메드랑

(04521) 서울시 중구 무교로 32, 효령빌딩 2층

전화. +82-2-325-2093, 팩스. +82-2-325-2095

이메일. info@medrang.co.kr

홈페이지. <http://www.medrang.co.kr>

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

편집위원장

최보을

한양대학교 의과대학

부편집위원장

류소연

조선대학교 의과대학

하미나

단국대학교 의과대학

염준섭

연세대학교 의과대학

유석현

건양대학교 의과대학

편집위원

고현선

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원

곽진

질병관리청

권동혁

질병관리청

김동현

한림대학교 의과대학

김수영

한림대학교 의과대학

김원호

질병관리청 국립보건연구원

김윤희

인하대학교 의과대학

김중곤

서울의료원

김호

서울대학교 보건대학원

박영준

질병관리청

박지혁

동국대학교 의과대학

송경준

서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원

신다연

인하대학교 자연과학대학

안윤진

질병관리청

안정훈

이화여자대학교 신산업융합대학

엄중식

가천대학교 의과대학

오경원

질병관리청

오주환

서울대학교 의과대학

유영

고려대학교 의과대학

이경주

국립재활원

이선희

부산대학교 의과대학

이윤환

아주대학교 의과대학

이재갑

한림대학교 의과대학

이혁민

연세대학교 의과대학

전경만

삼성서울병원

정은옥

건국대학교 이과대학

정재훈

가천대학교 의과대학

최선화

국가수리과학연구소

최원석

고려대학교 의과대학

최은화

서울대학교어린이병원

허미나

건국대학교 의과대학

사무국

박희빈

질병관리청

안은숙

질병관리청

이희재

질병관리청

원고편집인

구해미

(주)메드랑



2022년 방역 완화시기 호남지역 외국인 유학생 입국자 코로나19 역학조사 결과와 대응

김은영, 김승진, 이애정, 유정희*

질병관리청 호남권질병대응센터 감염병대응과

초 록

우리나라는 코로나바이러스-19(코로나19)의 팬데믹 장기 상황에서 방역과 교류의 균형을 맞추기 위한 노력을 지속 중이다. 포스트 오미크론에 따른 해외입국 관리가 개편되고 백신접종 등으로 확진자 발생이 비교적 둔화된 2022년 10월부터는 PCR 음성확인서 제출과 입국 후 검사 의무 중단 등으로 검역을 완화하였다. 그러나 중국의 방역완화로 인한 확진자 급증 등으로 2023년 1월부터 다시 중국 등 일부 국가의 입국자에 대한 검역을 강화하게 되었다. 본 원고는 방역 완화시기인 2022년 12월 일개 지역 대학의 외국인 수업프로그램 참여자들의 코로나19 발생을 조사한 결과로, 조사 대상자는 해당 시기에 입국한 중국 국적의 유학생 확진자 총 143명으로 역학조사 내용과 조치 사항 등에 대해 기술하였다. 발병률은 남성이 53.8%로 여성보다 높았으며, 연령별로는 50대 100%, 30대 57.3%, 40대 42.3%, 20대 26.3%순이었다. 예방접종은 2차접종자 완료자가 59.1%, 3차 이상 완료자는 48.7%였으며, 조사된 확진자 중 입국자의 발병률은 97.2%이었고 이들 검체의 변이분석결과 오미크론 세부 계통 중 BA.5 61.5%, BQ.1 14.7%, BN.1 2.3% 등이었으며, BA.2.75 또는 신규 변이 등은 확인되지 않았다. 입국일로부터 확진일까지 소요기간은 입국 후 수동감시기간 10일 이내 확진자가 109명(42.6%)으로 이들 중 82명(32.0%)이 2-3일 내 확진되어 입국 전 감염으로 추정되며, 10일 이후 확진된 30명과 기존 입국자 4명 또한 확진자들과의 접촉력이 있어 기존 발생자를 통한 추가 전파도 가능하였을 것으로 추정하였다. 선제적인 검사와 철저한 관리 등이 지역사회로의 코로나19 유입을 최소화 하는 효과가 있고, 해외 확진자 발생 상황에 대한 지속적인 모니터링과 검역 정책의 강약을 조정하는 것이 확진자 관리에 중요한 영향을 준다는 것을 알 수 있었다.

주요 검색어: 코로나바이러스-19; 해외유입; 역학조사

서 론

코로나바이러스-19(코로나19) 발생 이후 검역 대책은 확진자 발생 상황 및 신규변이 출현 등의 요인에 의해 조정되

었다. 우리나라는 2021년 코로나19 1차 유행(2-4월)을 거쳐 2022년 6차 유행(7월) 후 3월 기준 현재 주간 일평균 전국 코로나19 확진자는 70,000명 미만으로 비교적으로 안정적인 상태이다[1]. 코로나19 변이 바이러스는 2021년 7월 델

Received March 3, 2023 Revised April 3, 2023 Accepted April 3, 2023

*Corresponding author: 유정희, Tel: +82-62-221-4120, E-mail: cheeyu@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA
Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약

① 이전에 알려진 내용은?

코로나19는 해외입국자 관리 시 입국자 대상으로 PCR 음성 확인서 제출, 입국 후 1일차 검사와 6-7일차 검사를 실시하였고, 2022년 10월 1일부터 완료된 조치로 무증상 입국 시 3일 이내 자율검사로 완화되었다.

② 새로이 알게 된 내용은?

완화된 방역관리로 유지 중에 외국인 입국자 중 국내 입국일로부터 4일차에 유증상으로 병원 검사 후 확진되었다. 접촉자조사를 통해 외국인 대상 수업프로그램 참여한 동일국가 입국자에서 확진사례와 추가 전파가 확인되었다.

③ 시사점은?

해외 확진자 발생 상황에 대한 지속적인 모니터링과 관리는 해외유입 발생 시 지역사회로의 유입을 최소화할 수 있다.

타 변이 바이러스와 빠른 전파속도와 면역 회피 특성이 있는 오미크론 변이 바이러스[2]가 2021년 국내에서 처음 11월에 보고된 후[3] 국내에서는 오미크론 세부 계통 중 BA.5, BF.7, BA.1, BA.1.1, BA.2.75, BN.1 등이 유행하는 것으로 보고되었다[4,5].

검역은 2022년 3-4월의 오미크론 변이 바이러스 유행 시기가 지나고 확진자 발생이 둔화된 9월부터 입국 전 음성확인서 제출이 중단되었고 2022년 10월 1일부터 입국 후 1일차 PCR 검사 의무 중단 및 3일 이내 자율적으로 PCR 검사를 하도록 완화되었다[6,7].

그러나 우리나라와 인접한 중국, 일본 등의 확진자 발생 및 변이 출현 상황 등이 우리나라와 상이하여 해외 유입 확진자에 대한 관리 강화 등이 요구되었다. 특히 중국의 경우 코로나19 봉쇄 정책 완화 후 확진자 급증, 중국 내·외로의 이동 증가로 중국 및 인접 국가에서의 입국자에 대한 관리가 필요하게 되었다. 본 원고는 2022년 12월 방역완화 시기의 일개 대학교 내 중국 유학생에서의 코로나19 역학조사 결과를 분

석하여 해외입국자에 대한 관리 및 국내 전파 차단 방안 등을 제시하고자 하였다.

조사와 결과

1. 역학조사

1) 해외입국자 감시

해외입국자 관리는 내·외국인 구분 없이 해외에서 국내로 들어오는 모든 입국자 포함하여 시행한다.

해당 조사기간인 2022년 12월은 방역 완화 시기로 입국 전 PCR 음성확인서 제출과 입국 후 PCR 검사 의무는 없으며, 입국 후 1일차 검사가 권고되었다. 입국자 관리를 위해서 검역단계에서는 입국 시 발열 감시와 건강상태질문서를 확인하여 유증상자일 경우에 코로나19 검사를 실시하였다. 무증상자의 경우는 지역사회로 이동한 후에 보건소에서 10일간의 수동 감시가 시행되었다[8]. 이 과정에서 코로나19 확진 시, 관할 보건소에서 코로나19 확진자 관리를 실시하였다.

2) 인지경위

코로나19 집단발생의 지표환자는 2022년 12월 13일 입국한 중국 국적의 유학생으로 호남권역 지역 중 대학교에서 실시하는 겨울방학 외국인 대상 교육프로그램의 수업을 참여하기 위해 입국하였다. 방역완화 시기에 입국한 학생으로 권고되는 입국 후 1일차 검사는 받지 않았다. 입국일 기준 4일 후 유증상으로 의료기관 진료 후 확진되었고, 동일 날짜에 같은 대학의 중국인 유학생 3명도 유증상으로 확진되었다. 이상의 4명은 각각 개별사례로 신고되었다가 관할 보건소 역학조사에서 동일 학교의 동일 프로그램 외국인 유학생임이 확인되었으며, 호남권질병대응센터와 질병관리청 방역대책본부에서도 국내 한 지역에서 중국 유학생에 의한 해외유입 코로나19 다수 발생에 대해 인지하게 되었다.

해당 지역의 2022년 11월 동안의 해외유입 발생은 총 7명으로 2022년 12월 16일 중국인 유학생 확진 후 12월 17일 13명, 12월 18일 29명 등 해외유입 확진자의 급격한 증가가 확인되었다(그림 1).

3) 발생 현황

해당 사례는 2022년 12월 17일부터 2023년 2월 29일까지 해외유학생을 대상으로 하는 수업 프로그램에 참여하기 위한 중국 유학생 입국 과정에서 확인된 사례였으며, 수업 대상자들은 2022년 기존 수업 참여자 41명과 수업을 위해 입국한 256명으로 총 297명이었다. 신규 입국자 184명은 12월 14

일부터 17일까지 4일간 입국하였고, 12월 16일의 첫 코로나 19 확진자 발생 확인 후 2023년 1월 14일까지 총 143명의 코로나19 확진자가 발생하였다(그림 2).

2022년 11-12월 사이는 해외입국자에 대한 방역이 완화되던 시기로 입국 전 PCR 음성확인서 제출 면제 및 입국 후 1일차 검사 의무가 해제되고 3일 이내 자율적인 검사 권고를 유지 중이었으며, 공항 입국 후 개별 이동 수단으로 지역사회로 이동하여 학교 내 기숙사 또는 외부 거주지에서 생활하였다.

해외입국 확진자의 입국일로부터 확진일까지 소요 기간은 확진자 중 42.6% (109명/256명)가 입국 후 10일 이내 확진

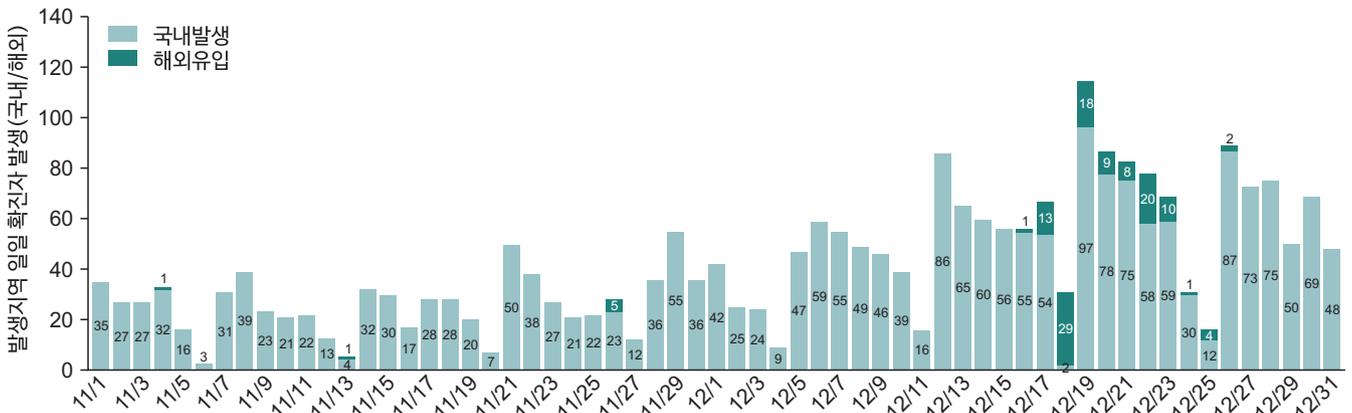


그림 1. 외국인 유학생 코로나19 발생지역의 코로나19 국내발생과 해외유입의 발생 현황 모니터링(2022. 11. 1.-2022. 12. 31)

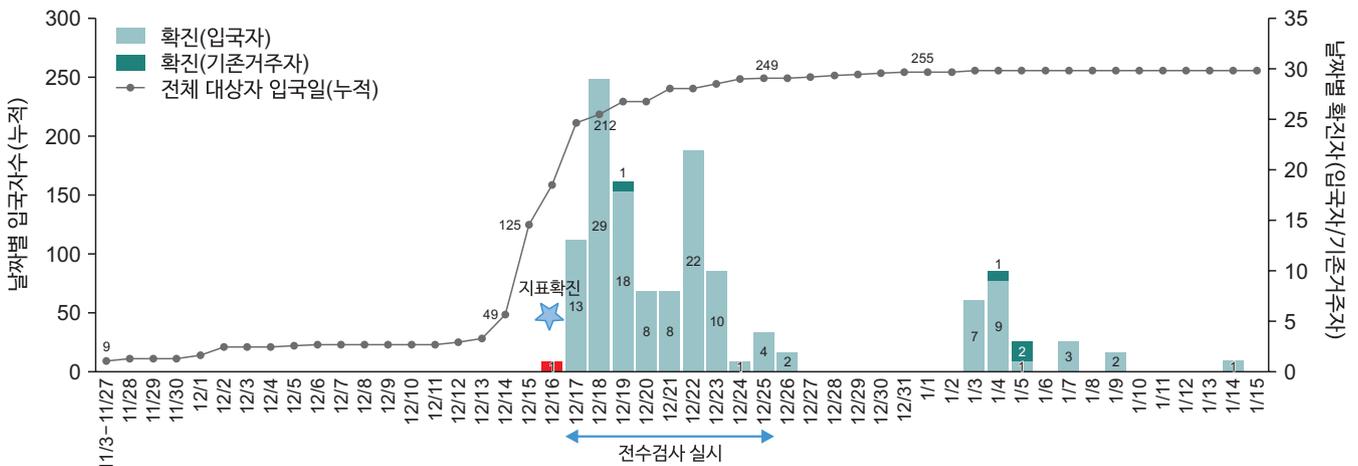


그림 2. 일차별 누적 입국자 현황과 프로그램 참여자의 코로나19 발생 양상(입국자 및 기존 거주자)

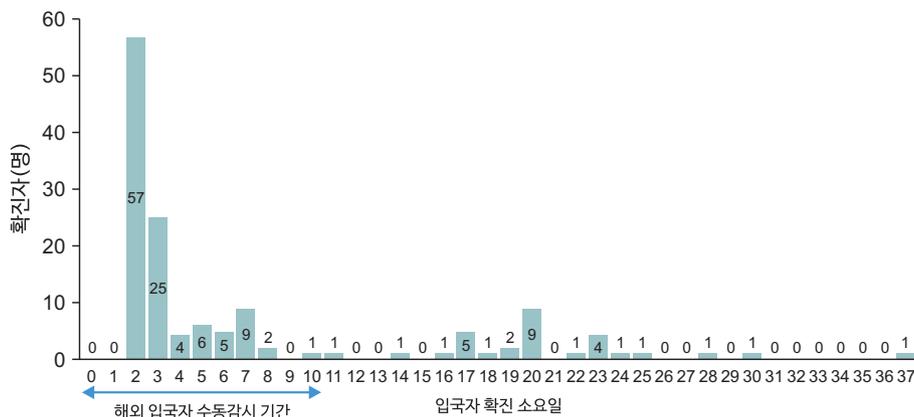


그림 3. 입국 후 코로나19 확진일까지의 소요기간

되었으며, 입국 후 2-3일 내 확진자가 32% (82명/256명)로 가장 많았다(그림 3). 해외유입 확진자의 경우 입국 후 10일 이내 확진자로 규정하고 있어 입국 전 감염으로 추정할 수 있다. 입국 후 10일이 경과한 확진자는 30명이었으며, 기존 거주자 중 4명이 확진되었고 이들은 이동 시 이동차량 내 접촉 및 중국 유학생 관리를 위한 기숙사 생활기간 내 접촉력 등으로 추가 전파가 가능하였을 것으로 추정된다.

2. 결과

1) 중국인 유학생 발생 역학조사의 일반적 특성

전체 확진자는 총 143명(48.1%)으로 남성이 56명(39.2%), 여성이 87명(60.8%)이었다. 연령은 20대 15명(10.5%), 30대 90명(62.9%), 40대 33명(23.1%), 50대 5명(3.5%)으로 30대에서 가장 높게 나타났다. 성별과 연령의 발병률은 남성 53.8%, 여성이 45.1%로 나타났고, 연령에서는 50대 100%, 30대 57.3%, 40대 42.3%, 20대 26.3%로 나타났다.

예방접종력은 예방접종등록시스템으로 확인이 어려워 자가 응답으로 확인하였고, 대상자 297명 중 미응답자 22명 제외하고 3차접종 완료 응답자가 226명으로 가장 많았다. 확진자는 접종 미확인자 7명(4.9%), 2차접종 완료자 26명

(18.2%), 3차접종 완료자 110명(76.9%)이었으며, 4차접종 완료자는 없었다. 접종별 발병률은 2차접종 완료자가 59.1%, 3차접종 완료자가 48.7%로 확인되었다.

입국지역은 동북구 32명(22.4%), 서남구 7명(4.9%), 서북구 14명(9.8%), 화남구 22명(15.4%), 화동구 11명(7.7%), 화북구 10명(7.0%), 화중구 38명(26.6%), 확인되지 않은 9명(6.3%)으로 중국 전역에서 입국하여 입국자에 대한 지역적 특성은 없는 것으로 나타났다.

2022년 11월과 12월 사이 입국한 256명 중 확진자는 139명으로 97.2%였고, 2022년 2학기 참가자 41명 중 확진자 4명은 2.8%를 차지하였고, 발병률에서는 11-12월 입국자가 54.3%, 2학기 수업 참가자는 9.8%로 나타났다(표 1).

2) 코로나19 변이 바이러스 분석 결과

집단발생 확진자 143명 중 PCR 검사 결과 확진자 중 분석 가능한 88명(61.5%)에 대한 코로나19 변이 바이러스 분석을 실시하였다. 코로나19 변이 바이러스 분석은 해당지역의 중국유학생으로 확인된 확진자 양성 검체로 실시한 전장유전체 분석이 실시 되었고, 결과 오미크론 세부 계통 중 BA.5가 86명(97.7%)으로 가장 많았고, BQ.1 13명(14.7%) 그 외 세부 계통으로 BN.1이 2명(2.3%)이었다. BA.2.75는 검출되지 않았으며, BA.5는 입국지역 구분없이 모든 지역에서 검출되었

표 1. 확진자에 대한 성별, 연령, 예방접종력 및 입국력(n=297)

구분	대상자수	%	확진자수	%	발병률
전체	297	100.0	143	100.0	48.1
성별					
남성	104	35.0	56	39.2	53.8
여성	193	65.0	87	60.8	45.1
연령					
21-30	57	19.2	15	10.5	26.3
31-40	157	52.9	90	62.9	57.3
41-50	78	26.3	33	23.1	42.3
51-60	5	1.7	5	3.5	100.0
예방접종					
확인불가	22	7.4	7	4.9	31.8
미접종	1	0.3	0	0.0	0.0
1차접종 완료	0	0.0	0	0.0	0.0
2차접종 완료	44	14.8	26	18.2	59.1
3차접종 완료	226	76.1	110	76.9	48.7
4차접종 완료	4	1.3	0	0.0	0.0
입국지역					
동북구	53	17.8	32	22.4	60.4
서남구	13	4.4	7	4.9	53.8
서북구	29	9.8	14	9.8	48.3
화남구	61	20.5	22	15.4	36.1
화동구	30	10.1	11	7.7	36.7
화북구	27	9.1	10	7.0	37.0
화중구	59	19.9	38	26.6	64.4
확인불가	25	8.4	9	6.4	36.0
거주기준					
국외입국	256	86.2	139	97.2	54.3
국내거주	41	13.8	4	2.8	9.8

다(표 2).

공중보건 대응

신고지 관할 보건소에서 신고된 확진자 대상으로 역학조사를 실시하였고, 최초로 확인된 확진자 4명의 입국일은 12월 13일, 14일, 15일로 모두 상이하였으나 모두 입국 후 1일차 검사를 시행하지 않은 점 등을 고려하여 이들의 접촉자를 파악한 후 검사를 실시한 결과 10명이 추가 확진되었다. 이에 해당 수업 프로그램 참가자에 대한 전수검사를 실시하도록

조치하였고, 이후 수업 프로그램 참가를 위해 입국하는 학생들의 경우 입국 후 학교 도착 후 즉시 PCR 검사를 받도록 하고 확진 여부 확인 시까지 학교 내 기숙사에서 별도로 관리하였다. PCR 검사 후 확진자는 기숙사 내 구분된 별도의 생활관에서 격리 조치로 관리하였으며, 비확진자의 경우에도 기숙사 생활관에서 생활하여 수동감시 하였고 검사 이후에도 유증상 발생 시 즉시 PCR 검사를 받도록 하였다.

동일학교의 중국인 유학생 발생으로 인한 역학조사 이후 해외입국자에 대한 모니터링을 강화를 위하여 호남권 전역에 동계 해외유학생 대상 학위과정 및 근로자 교류 프로그램 등

표 2. 입국지역별 확진자 변이 바이러스 분석 결과

입국지역	확진자	변이 분석 완료	결과(오미크론 세부 계통 추출)			
			BA.5 세부 계통		그 외 세부 계통	
			BA.5	BQ.1	BA.2.75	BN.1
합계	143	88 (61.5)	86 (100.0)	13 (100.0)	-	2 (100.0)
동북구	32	26 (18.2)	22 (25.6)	3 (23.1)	-	1 (50.0)
서남구	7	5 (3.5)	5 (5.8)	-	-	-
서북구	14	10 (7.0)	7 (8.1)	3 (23.1)	-	-
화남구	22	9 (6.3)	8 (9.3)	-	-	1 (50.0)
화동구	11	4 (2.8)	4 (4.7)	-	-	-
화북구	10	5 (3.5)	3 (3.5)	2 (15.4)	-	-
화중구	38	23 (16.1)	21 (24.4)	2 (15.4)	-	-
지역 미확인	9	6 (4.2)	3 (3.5)	3 (23.1)	-	-

Values are presented as number (%).

을 조사하여 해외입국자에 대한 관리를 철저히 하도록 지자체에 협조 요청하였으며, 해당 사례를 전국 권역 질병대응센터 및 지자체 등과 공유하여 유사사례 발생에 대비하도록 하였다.

해당 사례는 중국 입국자의 검역 시 발열 기준을 37.3도로 하향 조정하고 유증상 시 PCR 검사를 받도록 하는 등 방역기준을 강화하는 한편 지역사회 내에서도 해외유입 입국자에 대한 모니터링을 강화하는 계기가 되었다.

결론

코로나19 팬데믹이 장기화되면서 각국의 확진자 발생 상황 및 경제적 이해관계 등에 의해 방역조치는 강화와 완화가 변화되고 있다. 국내 확진자 발생은 안정적으로 유지되었으나 일부 기간 중 중국의 확진자 급증과 교류 확대 등의 영향으로 국내의 검역 관련 방역 조치도 기준이 변경되는 상황이 발생하였다. 국가간 교류가 확대되는 상황에서 방역을 조정할 때 국가간 이해와 협조가 중요시 되는 것이 사실이다. 그러나 이런 조정에서 우리는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 공중보건 위기상황 조정 여부와 자국민 보호 등을 종합적으로 고려하여 합리적인 기준을 제시하여

야 하고 이에 대한 상대 국가에 대해 이에 대한 협조를 요청하는 것이 타당할 것이다.

해당 사례의 경우 지속적인 해외유입 확진자의 모니터링으로 신속하게 동일학교 해외입국자 다발생 여부를 확인하여 확진자 발생 시 선제적인 검사 강화 및 격리 조치 등을 실시한 덕분에 지역사회 전파를 효과적으로 관리할 수 있었다. 이상의 결과로 볼 때 해외입국자의 발생에 대한 위험도 평가 및 관리의 지역사회에서의 재유행과 신규 변이바이러스의 국내 유입 등에 영향을 줄 수 있는 부분으로 지속적인 감시와 평가가 필요할 것이다. 팬데믹 상황에서의 국가별 발생 상황과 방역 조치 등이 유동적인 가운데 효과적이고 선제적인 방역 조치를 실시하는 것은 지역사회뿐 아니라 국내 유행상황을 최소화하고 유행에 적극 대응함으로써 국민 건강을 보호하는 측면에서 매우 중요한 요인임을 알 수 있었다. 우리는 향후 국내 코로나 19 발생을 안정적으로 조정하고 유연한 방역 정책 등의 기준을 마련하기 위해 개별 사례 및 집단 관리, 해외 확진자 발생 상황 등을 지속 모니터링하여야 할 것이다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: EYK. Data curation: EYK, AJL. Formal analysis: EYK. Investigation: EYK. Methodology: EYK, SJK. Project administration: EYK, AJL. Supervision: JHY, Visualization: EYK, SJK. Writing – original draft: EYK. Writing – review & editing: EYK, JHY.

References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (March 3, 2023) Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=722033&cg_code=&act=view&nPage=7
2. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A detailed overview of SARS-CoV-2 Omicron: its sub-variants, mutations and pathophysiology, clinical characteristics, immunological landscape, immune escape, and therapies. *Viruses* 2023;15:167.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (December 1, 2021) Available from: https://www.kdca.go.kr/filepath/boardDownload.es?bid=0015&list_no=717719&seq=1
4. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (December 21, 2022) Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000#bid=0015&list_no=721471&cg_code=&act=view&nPage=7
5. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited Feb 2, 2023]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
6. Korea Disease Control and Prevention Agency. August 31, 2022. Notice of suspension of pre-entry testing for overseas arrivals(September 3,2022) [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [cited August 31, 2022]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20504000000&bid=0014>
7. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (September 6, 2022) Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=720646&cg_code=&act=view&nPage=39
8. Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 Quarantine response guideline. 14-2nd ed. KDCA; 2022.

2022 Quarantine Relaxation Period Foreign Students Entering Honam COVID-19 Epidemiological Survey Results and Response

Eunyoung Kim, Seung-Jin Kim, Aejung Lee, Jeonghee Yu*

Honam Regional Center for Disease Control and Prevention, Korea Disease Control and Prevention Agency, Gwanju, Korea

ABSTRACT

This report is an investigation of the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among participants in a foreign students' class program at a local Korean university in December 2022, during the relaxation period of COVID-19 prevention. It also describes the measures and analyses of 143 confirmed cases among 256 international students of Chinese nationality who entered the country during the period and four confirmed cases among 41 existing residents. The incidence was higher in men (53.8%) than in women, with 100%, 57.3%, 42.3%, and 26.3% incidences among individuals in their 50s, 30s, 40s, and 20s, respectively. Regarding vaccination, 59.1% of the participants had received the second dose and 48.7% had received the third dose or more. The incidence rate of COVID-19 for international arrivals among the investigated confirmed cases was 97.2%, and mutation analysis of these samples showed the presence of subvariants such as BA.5 61.5%, BQ.1 14.7%, and BN.1 2.3% among the Omicron subsystems; subvariant BA.2.75 or new variants were not identified. Regarding the period from the date of entry to the date of confirmation, 109 (42.6%) cases were confirmed within 10 days of passive surveillance after entering the country, of which 82 (32.0%) were confirmed within 2-3 days and were presumed to be infected before entering the country. Thirty cases were confirmed after 10 days. Furthermore, four existing arrivals had contact with confirmed positive individuals; therefore, further transmission was considered possible. Preemptive tests and thorough management were found to minimize further COVID-19 influx into the community, and the continuous monitoring of overseas outbreaks and adjustment of the strength of quarantine policies have an important impact on case management.

Key words: COVID-19; Overseas inflow; Epidemiological investigation

*Corresponding author: Jeonghee Yu, Tel: +82-62-221-4120, E-mail: cheeyu@korea.kr

Introduction

After the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19), quarantine measures were adjusted according to factors such as the occurrence of confirmed COVID-19 cases and the appearance of new variants. In the Republic of Korea

(ROK), after the first outbreak from February 2021 to April 2021 and after the 6th outbreak in July 2022, the weekly average number of confirmed COVID-19 cases has been maintained at fewer than 70,000 cases, indicating a stable trend of confirmed cases [1]. After the emergence of the delta variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in July 2021

Key messages

① What is known previously?

COVID-19 was relaxed from October 1, 2022 to self-test within 3 days when entering the country without symptoms, by submitting a negative PCR test for arrivals when managing overseas arrivals, and testing on day 1–6 after entering the country without symptoms.

② What new information is presented?

While maintaining relaxed quarantine management, foreign arrivals were confirmed after hospital tests with symptoms on the fourth day from the date of entry into the country. Through contact investigation, confirmed cases and additional transmission were confirmed in arrivals from the same country who participated in the class program for foreigners.

③ What are implications?

Continuous monitoring and management of the outbreak of overseas cases can minimize the influx into the community in the event of an influx from overseas.

[2] and the omicron variant, which was characterized by rapid spread and immune evasion, in November 2021 [3], the sub-variants of the omicron variant that have been responsible for most of the recent domestic outbreaks include BA.5, BF.7, BA.1, BA.1.1, BA.2.75, and BN.1 [4,5].

The requirement for submitting a negative COVID-19 test result for entry into The ROK has been lifted as of September 2022, when the number of new COVID-19 cases had stabilized after the outbreak of the omicron variant (March to April 2022). The quarantine measures were further eased, in that the mandatory polymerase chain reaction (PCR) test on the 1st day of arrival was excluded as of October 1, 2022, while the PCR test on the 3rd day after arrival became a voluntary measure [6,7].

However, control of confirmed cases from overseas was still necessary, as the quarantine measures varied across neighboring countries, such as China and Japan. In particular, in the case of China, the number of confirmed cases surged after COVID-19 lockdown measures were lifted and the traffic in and out of China was increased considerably. Therefore, control measures for individuals arriving from China and nearby countries were necessary.

This study presents the results of an epidemiological investigation of Chinese students at a Korean university in December 2022 when the quarantine measures were partly lifted and suggests measures to control the domestic spread of SARS-CoV-2 from students arriving from overseas.

Methods and Results

1. Details of the Epidemiological Investigation

1) Surveillance of overseas arrivals

In the ROK, control of overseas arrivals is conducted for all individuals arriving from abroad, regardless of nationality. When this investigation was conducted in December 2022, quarantine measures had already been partly lifted, and submission of the PCR test result was no longer mandatory after arrival, although a PCR test on the 1st day of arrival was recommended. To manage individuals arriving from abroad, quarantine steps included a temperature check upon arrival, completion of health condition questionnaires, and COVID-19 PCR test for individuals with symptoms. For individuals without symptoms who had already entered the local community, passive surveillance was conducted for 10 days at the local public health center [8]. The local public health center was also

involved in the management of confirmed COVID-19 cases.

2) Discovery of cases

The index patient of the corresponding cluster outbreak was a Chinese visa student who had arrived on December 13, 2022. The student entered the country to participate in an education program for foreigners hosted by a local university in Honam region during the winter break. As this student arrived after the quarantine measures were lifted, a PCR test was not performed on the 1st day of arrival. The student was confirmed to have COVID-19 after visiting a medical institution due to symptoms on December 16, 2022, 4 days after arrival. Further, three Chinese visa students attending the same university were also confirmed to be SARS-CoV-2-positive on that day. This cluster was discovered in an epidemiological investigation conducted by the local public health center upon recognizing that the four individually reported cases were all visa students from the same university program. The Honam Regional Disease Response Center as well as the Quarantine Measures Headquarters at the The ROK Disease Control and Prevention Agency also came to recognize these cases as

representing a cluster outbreak in a local region in The ROK, due to the arrival of Chinese visa students.

The corresponding region had a stable occurrence, with a total of seven cases related to overseas entry in November 2022. However, a rapid increase was noted in the number of confirmed COVID-19 cases, following the confirmed diagnosis of COVID-19 in the index case of the Chinese student on December 16, 2022, as the number increased to 13 confirmed cases on December 17 and 29 confirmed cases on December 18, 2022 (Figure 1).

3) Status of occurrence

From November and December 2022, quarantine measures were being lifted, such that the requirement of a negative PCR test result at overseas arrival was excluded, along with the mandatory test on the 1st day of arrival, while the recommendation for voluntary testing within 3 days of arrival remained. The index case was discovered when a Chinese visa student entered the country to participate in a course designed for foreign students, which was being hosted from December 17, 2022, to February 29, 2023, at a domestic Korean university. In 2022,

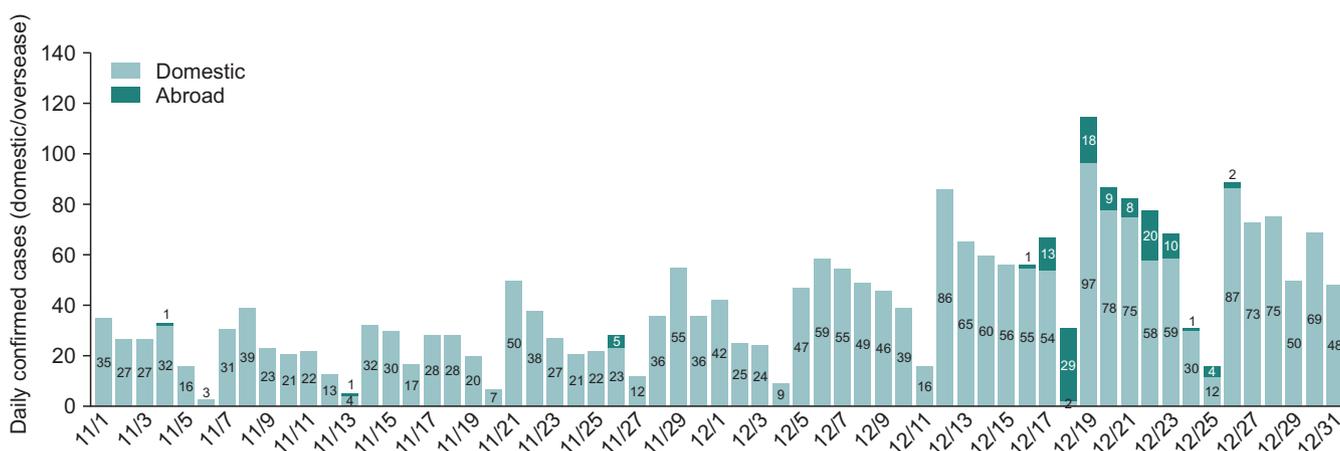


Figure 1. Monitoring the domestic outbreak of COVID-19 and the outbreak of overseas influx in areas where foreign students occur (2022.11.1–2022.12.31)
COVID-19: coronavirus disease 2019.

297 students, i.e., 41 existing foreign students were scheduled to participate in the course and 256 students had recently arrived at the university for the course. The group of recent arrivals comprised 184 students who arrived from December 14 to 17, 2022. After the students arrived at the airport, they moved to local communities via individual transportation methods, and they stayed in dormitory rooms at the university or in outside residences.

A total of 143 cases were confirmed to be coronavirus-positive by January 14, 2023, after the first case was confirmed on December 16, 2022 (Figure 2). Overseas confirmed COVID-19 cases were defined as those confirmed within 10 days of arrival, suggesting that these individuals were infected prior to entry. Among the confirmed COVID-19 cases, 42.6% (109 cases/256 cases) were confirmed within 10 days of arrival, with the majority (32.0%, 82 cases/256 cases) of the cases being confirmed within 2–3 days after arrival (Figure 3). In addition, 30 cases were confirmed more than 10 days after arrival, and four cases were also confirmed among the existing residents. It is assumed that the residents were infected upon contact with a Chinese visa student inside a vehicle during

transport or while living in the dormitory.

2. Results

1) General characteristics in the epidemiological investigation of Chinese visa students

Overall, 143 COVID-19 cases [48.1%; 56 males (39.2%), and 87 females (60.8%)] were confirmed. In terms of age groups, 15 patients (10.5%) were in their 20s, 90 (62.9%) were in their 30s, 33 (23.1%) were in their 40s, and five (3.5%) were in their 50s. Thus, the majority of patients belonged to the 30s age group. The prevalence by sex and age group showed 53.8% for males and 45.1% for females, with 100% prevalence in patients in their 50s, 57.3% prevalence in patients in their 30s, 42.3% prevalence in patients in their 40s, and 26.3% prevalence in patients in their 20s.

History of vaccination was confirmed based on self-reporting, as it was difficult to verify this history using the vaccination registration system. Among 297 respondents, excluding 22 who did not provide a response, the majority (n=226) of respondents said that they had received the booster shot

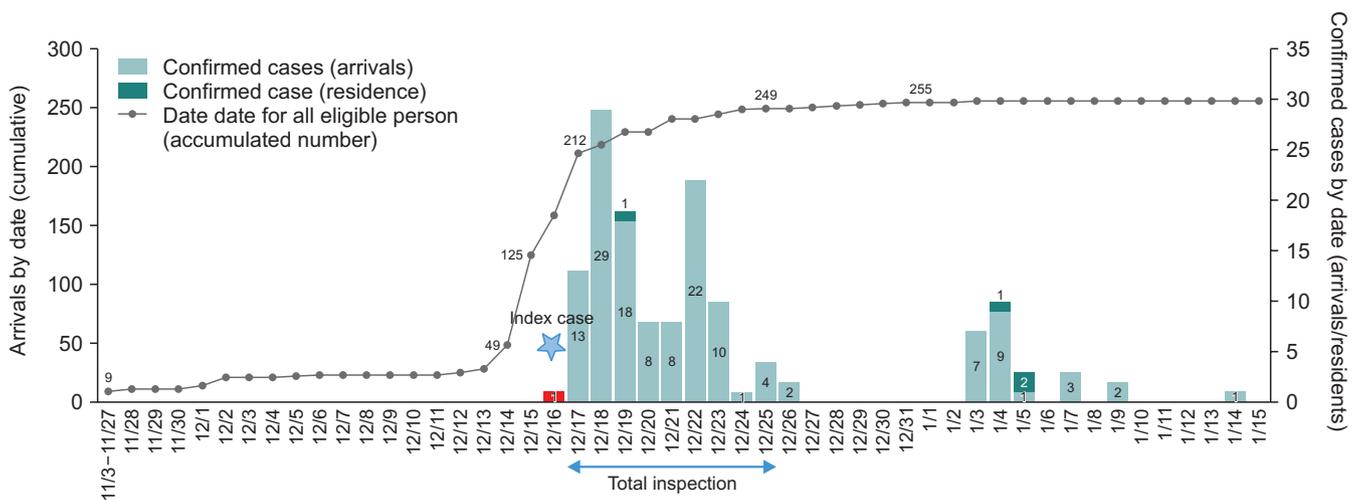


Figure 2. Status of cumulative arrivals by date and patterns of COVID-19 outbreaks among program participants (arrivals and residents)

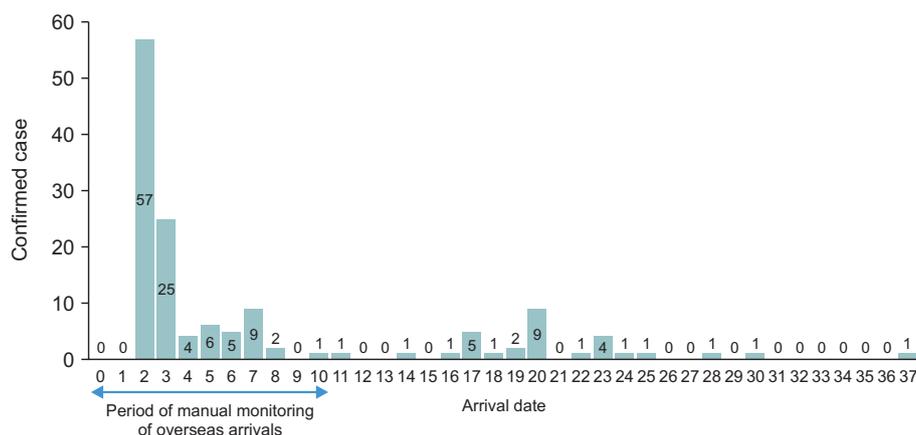


Figure 3. Distribution of time from entry to confirmation date

(completed the 3rd vaccination). Among the confirmed COVID-19 cases, history of vaccination could not be verified in seven patients (4.9%), 26 patients (18.2%) had received a 2nd vaccination dose, and 110 patients (76.9%) had received a 3rd vaccination dose. No patient had received the 4th vaccination dose. The prevalence of COVID-19 by history of vaccination showed that 59.1% among those who had received the 2nd vaccination dose and 48.7% among those who had received the 3rd vaccination dose.

No regional characteristics were found among the patients. Individuals had entered from different regions of China, including 32 individuals (22.4%) from Northeast China, seven (4.9%) from Southwest China, 14 (9.8%) from Northwest China, 22 (15.4%) from South China, 11 (7.7%) from East China, 10 (7.0%) from North China, 38 (26.6%) from Central China, and nine (6.3%) from unconfirmed areas.

Among the 256 people who arrived from November to December 2022, confirmed COVID-19 cases accounted for 97.2% (139 individuals), and among 41 participants in the 2022 semester, confirmed cases accounted for 2.8% (4 people). The prevalence was 54.3% among those who arrived from November to December and 9.8% among 2nd semester

participants (Table 1).

2) Virus variant analysis

Among the 143 confirmed COVID-19 cases in the cluster outbreak, variant analysis was conducted for 88 patients (61.5%) whose PCR test results could be analyzed. Full-length genome analysis was conducted using the positive sample from the index confirmed Chinese visa student in the region. The results showed that the omicron sub-variant BA.5 was the most common with 86 patients (97.7%) infected, followed by BQ.1 with 13 patients (14.7%) infected and BN.1 with two patients (2.3%) infected. BA.2.75 was not detected, and BA.5 was found in all regions, regardless of the origin of the people (Table 2).

Public Health Response

Epidemiological investigation was conducted for confirmed cases reported by the local public health center. All individuals of the first four confirmed cases arrived on a different date between December 12 and 15, 2022, and 10 additional confirmed COVID-19 cases were discovered after testing of the

Table 1. Gender, age, vaccination history and entry history of confirmed cases (n=297)

Category	Number of subjects	%	Confirmed cases	%	Attack rate
Total	297	100.0	143	100.0	48.1
Gender					
Male	104	35.0	56	39.2	53.8
Female	193	65.0	87	60.8	45.1
Age					
21-30	57	19.2	15	10.5	26.3
31-40	157	52.9	90	62.9	57.3
41-50	78	26.3	33	23.1	42.3
51-60	5	1.7	5	3.5	100.0
Vaccinations					
Unverifiable	22	7.4	7	4.9	31.8
Unvaccinated	1	0.3	0	0.0	0.0
1st completed	0	0.0	0	0.0	0.0
2nd completed	44	14.8	26	18.2	59.1
3rd completed	226	76.1	110	76.9	48.7
4th completed	4	1.3	0	0.0	0.0
Entry area					
Dongbuk-gu	53	17.8	32	22.4	60.4
Southwest District	13	4.4	7	4.9	53.8
Seobuk-gu	29	9.8	14	9.8	48.3
South China District	61	20.5	22	15.4	36.1
East China District	30	10.1	11	7.7	36.7
North China District	27	9.1	10	7.0	37.0
Huazhong District	59	19.9	38	26.6	64.4
Unverifiable	25	8.4	9	6.4	36.0
Criteria of residence					
Overseas entry	256	86.2	139	97.2	54.3
Domestic residency	41	13.8	4	2.8	9.8

identified close contacts, given that none of them underwent PCR testing by 1 day after arrival. Therefore, comprehensive testing was conducted for all students who participated in the program, and those who arrived subsequently to participate in the same program were required to undergo the PCR test immediately after arriving at the university and to isolate themselves at the dormitory until test results were obtained. Those who were confirmed to have COVID-19 after a PCR test were quarantined in a separate space within the dormitory, while the

rest were placed under passive surveillance, as they lived in the dormitory, and were required to undergo the PCR test immediately upon appearance of symptoms.

Since the epidemiological investigation was conducted after confirmation of COVID-19 in the Chinese visa student, cooperation was requested from the municipal government to strengthen management of overseas arrivals by conducting a comprehensive investigation of winter degree programs and worker exchange programs throughout the Honam region.

Table 2. Analysis of variants of confirmed cases by entry region

Entry area	Confirmed cases	Variant analysis completed	Variant (Omicrone Surb Lineage)			
			BA.5 Surb Lineage		etc Surb Lineage	
			BA.5	BQ.1	BA.2.75	BN.1
Total	143	88 (61.5)	86 (100.0)	13 (100.0)	-	2 (100)
Dongbuk-gu	32	26 (81.2)	22 (25.6)	3 (23.1)	-	1 (50.0)
Southwest District	7	5 (3.5)	5 (5.8)	-	-	-
Seobuk-gu	14	10 (7.0)	7 (8.1)	3 (23.1)	-	-
South China District	22	9 (6.3)	8 (9.3)	-	-	1 (50.0)
East China District	11	4 (2.8)	4 (4.7)	-	-	-
North China District	10	5 (3.5)	3 (3.5)	2 (15.4)	-	-
Huazhong District	38	23 (16.1)	21 (24.4)	2 (15.4)	-	-
Unverifiable	9	6 (4.2)	3 (3.5)	3 (23.1)	-	-

Values are presented as number (%).

Details of the corresponding case was shared with the Regional Disease Response Centers as well as with local governments to prepare for the occurrence of similar cases.

This case study provides an opportunity to strengthen quarantine measures, such as lowering the temperature criterion for fever to 37.3°C for those arriving from China and requiring PCR tests for those with symptoms and monitoring measures for those arriving from overseas in local communities.

Conclusion

As the COVID-19 pandemic is ongoing, quarantine measures are being strengthened and eased depending on the occurrence of confirmed cases and economic interests of each country. Although the number of confirmed cases has stabilized in The ROK, domestic quarantine measures also underwent many changes due to the surge in the number of confirmed cases from China and the increase in international exchange. Under these circumstances, understanding and cooperation between countries is important. However, adjustment

of reasonable measures should consider changes in the public health crisis situation, as announced by the World Health Organization; the protection of citizens and cooperation from other countries should also be considered accordingly.

In the above presented context, the spread of COVID-19 to local communities was effectively controlled using preemptive testing and isolation measures for confirmed cases by checking the occurrences among overseas arrivals at the university and by monitoring individuals arriving from overseas. Based on these results, risk assessment and occurrence management among overseas arrivals may affect the repeated outbreaks of COVID-19 in local communities and the influx of new variants into the country; thereby needing continuous surveillance and assessment. Amid changing situations and quarantine measures across different countries, implementation of effective and preemptive quarantine measures was a critical factor in protecting national health and actively responding to the pandemic, to minimize domestic as well as local outbreaks. Individual and cluster cases should be managed appropriately, and monitoring of confirmed cases from overseas arrivals should be continued in order to establish standards for flexible

quarantine policy to stabilize the COVID-19 situation in The ROK.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: None.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: EYK. Data curation: EYK, AJL. Formal analysis: EYK. Investigation: EYK. Methodology: EYK, SJK. Project administration: EYK, AJL. Supervision: JHY, Visualization: EYK, SJK. Writing – original draft: EYK. Writing – review & editing: EYK, JHY.

References

1. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (March 3, 2023) Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=722033&cg_code=&act=view&nPage=7
2. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A detailed overview of SARS-CoV-2 Omicron: its sub-variants, mutations and pathophysiology, clinical characteristics, immunological landscape, immune escape, and therapies. *Viruses* 2023;15:167.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (December 1, 2021) Available from: https://www.kdca.go.kr/filepath/boardDownload.es?bid=0015&list_no=717719&seq=1
4. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (December 21, 2022) Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000#bid=0015&list_no=721471&cg_code=&act=view&nPage=7
5. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited Feb 2, 2023]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
6. Korea Disease Control and Prevention Agency. August 31, 2022. Notice of suspension of pre-entry testing for overseas arrivals(September 3,2022) [Internet]. Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022 [cited August 31, 2022]. Available from: <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20504000000&bid=0014>
7. Korea Disease Control and Prevention Agency Press Release (September 6, 2022) Available from:https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a20501010000&bid=0015&list_no=720646&cg_code=&act=view&nPage=39
8. Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 Quarantine response guideline. 14-2nd ed. KDCA; 2022.



원인불명 소아 급성간염 감시체계 운영결과 보고

박은경, 서순려, 곽진*

질병관리청 감염병정책국 감염병관리과

초 록

2022년 4월 영국 보건안전청에서 10세 이하의 소아에서 원인을 알 수 없는 급성간염이 증가하였다고 보고한 이후, 유럽 전역, 미국 등 여러 국가에서 의심사례가 보고되기 시작하면서 원인불명 소아 급성간염은 전 세계에서 공중 보건 이슈가 되었다. 질병관리청은 국내 원 인불명 소아 급성간염 발생현황을 파악하고 원인을 조사하기 위해 소아 간염 관련 전문 학회와 협력하여 2022년 5월 1일부터 12월 2 일까지 원인불명 소아 급성간염 감시체계를 구축하여 운영하였다. 국내 원인불명 소아 급성간염 사례는 2022년 5월 이후 급성간염으로 내원한 16세 이하의 소아·청소년 환자 중 아스파르테이트아미노전달효소(AST) 또는 알라닌아미노전달효소(ALT)가 500 IU/L를 초과 하며, 바이러스 간염(A형·B형·C형·E형간염)이 아닌 경우로 정의하였다. 원인불명 소아 급성간염 사례 정의에 부합하는 사례는 66건이 었으며, 아테노바이러스 PCR 검사 양성 사례는 12건(14.6%), 아테노연관바이러스2 PCR 검사 양성 사례는 4건(4.9%)이었다. 임상경과 에서 간이식 요구 사례는 4건(4.9%), 사망 사례는 없었으며, 시기별 또는 계절적인 특이 동향은 명확하게 확인되지 않았다.

주요 검색어: 간염; 공중보건감시체계; 감염병

서 론

2022년 4월 5일 영국에서는 스코틀랜드 중부에서 간염 바이러스(A형·B형·C형·D형·E형)가 검출되지 않고 특별 한 건강문제가 없었던 10세 미만 소아의 중증 급성간염 사례 가 평소와 다르게 증가했다고 보고했다. 4월 8일 영국 전역에 서 74건의 사례가 보고되었고, 임상적 특성은 뚜렷한 간 효소 수치 상승과 황달이 있었으며, 때로 설사, 구토, 복통 등과 같 은 소화기계 증상을 보였다. 세계보건기구는 원인불명 소아

급성간염 사례의 발생현황, 임상적 특성 및 실험실 검사결과 를 회원국과 공유하고, 사례정의에 부합하는 사례들을 보고하 도록 권고했다[1,2].

세계보건기구의 최종 공식 보고에 따르면, 원인불명 소아 급성간염 의심사례는 2022년 7월 8일을 기준으로 35개국에 서 1,010건이 발생했으며, 이 중 22명은 사망했다. 대부분 유 럽(48%)과 아메리카(43%)에서 발생하였으며, 국가별로는 미 국(33%, 334명)과 영국(27%, 272명)에서 많이 발생했다. 세 계보건기구는 원인불명 소아 급성간염의 원인이 현재까지 명

Received March 28, 2023 Accepted April 3, 2023

*Corresponding author: 곽진, Tel: +82-43-719-7140, E-mail: gwackjin@korea.kr

Copyright © Korea Disease Control and Prevention Agency



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



KDCA
Korea Disease Control and Prevention Agency

핵심요약

① 이전에 알려진 내용은?

원인불명 소아 급성간염은 2021년 10월 이후 발생이 증가하였으며, 원인병원체는 명확하게 밝혀지지 않았지만, 아데노바이러스, 아데노연관바이러스2와 상관성이 있는 것으로 추정하고 있다.

② 새로이 알게 된 내용은?

원인불명 소아 급성간염 사례는 2022년 5월 1일부터 12월 2일까지 총 82건이 신고되었으며, 아데노바이러스는 14.6%, 아데노연관바이러스2는 4.9%에서 검출되었다.

③ 시사점은?

국외에서 보고된 중증의 원인불명 소아 급성간염은 국내에서 유행하고 있지 않은 것으로 평가되어 국내 감시체계 운영은 종료하였다.

확하게 밝혀지지 않았으며, 질병에 대한 조사가 많이 이루어지지 않아 질병과 관련된 정보가 제한적인 상황이라고 평가했다. 또한, 기존에 원인불명 소아 급성간염에 대한 감시체계가 이루어지지 않은 지역은 발생 정보가 제한적이어서 지역적 발생 분포가 과소 추정될 가능성이 있으며, 질병에 대한 전파경로가 명확하지 않고, 사람 간 전파를 배제하기 어렵기 때문에, 원인불명 소아 급성간염에 대한 위험도를 '보통' 단계로 평가하였다[3].

급성간염은 감염을 포함한 다양한 원인에 의해 간에서 발병하는 염증성 질환이다. 급성간염의 원인은 간염 바이러스(A-E형), 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV), 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV) 등이 있으며, 간부전으로 진행되는 소아 급성간염의 30-49%에서는 원인이 알려져 있지 않다[4].

질병관리청은 국내에서 발생하는 원인불명 소아 급성간염 유사사례 모니터링을 통해 발생 상황을 인지하고 상황에 따른 대응이 필요하다고 판단하고, 2022년 5월 소아 간염 관련 전문 학회와 협력하여 원인불명 소아 급성간염 감시체계를 구

축하였다. 본 보고서는 원인불명 소아 급성간염 감시체계를 2022년 5월 1일부터 12월 2일까지 약 7개월간 운영한 결과에 대한 보고이며, 전향적 감시를 중심으로 국내 원인불명 소아 급성간염 발생현황의 특성을 분석하고 국내 위험도를 평가하고자 한다.

방 법

1. 감시체계 운영

질병관리청은 2022년 5월 1일부터 2022년 12월 31일까지 대한소아소화기영양학회 및 20개 의료기관과 협력하여 정책연구용역사업의 형태로 원인불명 소아 급성간염 감시체계를 운영하였다. 국내 감시체계는 2022년 5월 이후에 발생한 사례에 대한 전향적 감시와 2021년 1월 이후부터 2022년 5월까지 발생한 사례에 대한 후향적 감시로 운영하였다. 또한, 한개의 의료기관을 대상으로 2017년부터 2022년까지 E형간염 감염 여부를 제외한 신고사례정의에 부합하는 사례 206건을 검토하여 과거 5년간의 소아 급성간염 의심사례의 발생추이를 조사하였다. 질병관리청은 소아 간염 관련 전문 학회와 함께 소아 간염 환자를 진료하는 의료전문가에게 원인불명 소아 급성간염 의심사례를 신고하도록 지속적으로 홍보하였다. 의료기관은 원인불명 소아 급성간염 의심사례 발생 시, 신고 보고서 및 최초 사례보고서를 작성하여 신고하며 최초 신고 2주 후 또는 퇴원 시에 최종 사례보고서를 작성하였다. 원인불명 소아 급성간염에 대한 원인병원체를 확인하기 위해 세계보건기구에서 권고하는 검사항목에 대한 결과를 조사하였으며[5], 이에 더하여 질병관리청 감염병진단분석국(바이러스분석과, 신종병원체분석과, 세균분석과)에서 총 4종 검체(전혈, 혈청, 대변, 호흡기)로 17종 병원체 검사를 진행하였다(표 1). 의심사례에 대한 사례검토회의는 총 7회 개최하였으며, 전향적 사례 검토 알고리즘에 따라 사례조사내용과 질병관리청 검사결과를 바탕으로 신고사례정의 부합 여부, 추정 가능한 간

표 1. 원인불명 소아 급성간염의 검사 종류 및 검사항목

검체 종류	의료기관 검사 ^{a)}		질병관리청 검사					
	병원체	검사 종류	병원체	검사 종류				
혈액/혈청	EBV	PCR	Adenovirus	PCR/Genotype				
		VCA IgM/IgG						
		EA IgG						
		CMV			PCR/IgM/IgG			
		SARS-CoV-2			Serology			
		Enterovirus			PCR	SARS-CoV-2	Serology	
		HHV-6						
		HHV-7						
		Parvovirus B19				Enterovirus		PCR
		HSV-1						
	HSV-2							
	VZV	PCR, IgM	AAV2	PCR/Serology				
	Leptospira ^{b)}	Ab						
	ASO							
	Anti HIV							
Blood culture								
대변	Adenovirus	PCR, Ag	Adenovirus	PCR/Genotype				
		Enterovirus			PCR			
		Salmonella			PCR,	Enterovirus	PCR	
		Shigella			Culture			
		Campylobacter				Salmonella	Culture, PCR	
		E.coli O157				Shigella		
		Norovirus			PCR, Ag	Campylobacter		
		Sapovirus				E.coli (EHEC)		
		Rotavirus				Norovirus	PCR	
						Sapovirus	PCR	
		Influenza	PCR/Genotype					
호흡기	Influneza	PCR	Influenza	PCR/Genotype				
		RSV						
		Rhinovirus			RSV			
		Parainfluenza			Adenovirus	PCR		
		SARS-CoV-2			PCR, Ag	SARS-CoV-2		
		Throat swab (Group A Streptococcus)				VZV		
소변 검사	Leptosporira ^{b)}	PCR						
		Toxicology						
영상 검사	간 초음파							
		복부CT						
간 조직검사	Adenovirus immunohistochemical staining							

EBV=Epstein-Barr virus; CMV=cytomegalovirus; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; HHV=human herpes virus; HSV=herpes simplex virus; VZV=varicella zoster virus; ASO=anti streptolysin O, HIV=human immunodeficiency virus; E.coli=Escherichia coli; EHEC=Enterohemorrhagic Escherichia coli; RSV= respiratory syncytial virus; AAV2=adeno-associated virus type 2; CT=computed tomography; PCR=polymerase chain reaction; VCA=viral capsid antigen; Ab=antibody test; Ag=antigen. ^{a)}사례보고서 기준으로 조사하는 항목을 제시함. ^{b)}여행력을 고려하여 검사할 수 있음.

염의 원인과 원인불명 소아 급성간염 사례 가능성 및 추정 원인병원체인 아데노바이러스에 대한 연관성을 심층적으로 검토하였다(그림 1).

질병관리청은 세계보건기구, 유럽질병예방통제센터, 영국 보건안전청, 미국 질병예방통제센터 등 국외와 국내 발생현황을 비교하였으며, 국제보건규약에 따라 국내 원인불명 소아 급성간염 발생현황 및 사례검토 결과를 세계보건기구 서태평양지역 사무처에 공유하였다. 원인불명 소아 급성간염 발생현황 및 사례검토 결과는 보도자료를 통해 의료전문가를 포함한 국민에게 공개하였고, 소아에서 원인불명 소아 급성간염 관련 증상 및 유사 증상이 발현하는 경우 의료기관에 방문하도록

하는 등 유의사항을 안내하였다.

2. 사례정의

원인불명 소아 급성간염의 사례는 국가별로 조금씩 다르게 정의하고 있으며, 세계보건기구에서는 확진사례, 의심사례, 역학적연관사례로 구분하였으나, 원인은 명확하게 밝혀지지 않아 확진사례에 대해서 정의하지 않았다. 국내 원인불명 소아 급성간염 신고사례는 세계보건기구의 의심사례와 동일하게 설정하였으며, 2022년 5월 이후 급성간염으로 의료기관에 내원한 16세 이하의 소아·청소년 환자 중 간 효소인 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST)

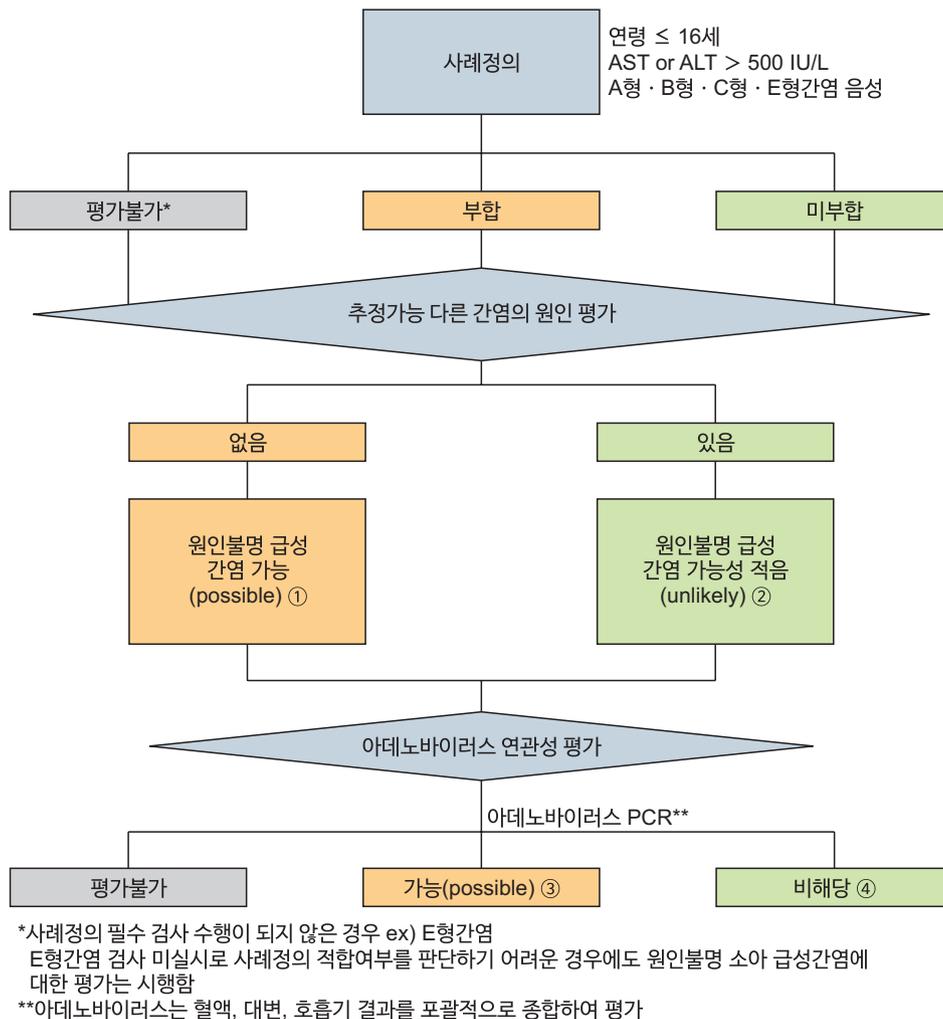


그림 1. 원인불명 소아 급성간염의 사례검토 알고리즘

AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase

또는 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)가 500 IU/L를 초과하며, A형·B형·C형·E형 바이러스 간염이 아닌 사례로 정의하였다. D형간염 바이러스는 B형간염과 동시에 감염되거나 B형간염 감염자에서 중복감염의 형태로 전파되며, B형간염이 배제되는 경우 D형간염 검사가 요구되지 않아 사례정의 및 검사항목에서 제외되었다[5,6]. 영국의 사례정의는 초기 발생 사례에서 주로 확인된 연령대인 10세 이하의 아동을 확진사례로 정의하였으며, 미국은 10세 미

만의 소아를 조사중사례로 정의하였다[3,7,8](표 2).

국내 신고사례 대상은 바이러스 감염을 제외한 급성간염으로 제한하고 있으나, 소아에서 E형간염 검사를 실시하지 않아 신고사례정의에 대한 부합 여부를 평가할 수 없는 사례는 평가불가 사례로 분류하였으며, 급성 간염의 추정 가능한 원인과 아데노바이러스와 연관성에 대해서 추가적으로 심층 검토하였다.

본 보고서에서는 국내 감시체계의 신고사례 83건 중 신

표 2. 국가별 원인불명 소아 급성간염의 사례정의

국가	사례구분	사례정의
세계보건기구[3]	확진사례	미확정
	의심사례	2021년 10월 1일 이후 급성 간염(A형·B형·C형·D형·E형간염 제외) 진단, 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 또는 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)가 500 IU/L 초과 확인된 16세 이하 아동
	역학적연관사례	2021년 10월 1일 이후 급성간염(A형·B형·C형·D형·E형간염 제외) 진단되며 확진자와 밀접접촉한 자
영국[4]	확진사례	2022년 1월 1일 이후 급성간염(A형·B형·C형·D형·E형간염)이 진단되며 AST 또는 ALT가 500 IU/L 초과 확인된 10세 이하 아동
	의심사례	2022년 1월 1일 이후부터 급성간염(A형·B형·C형·D형·E형간염 배제)이 진단되며 AST 또는 ALT가 500 IU/L 초과 확인된 11-15세 아동
	역학적연관사례	2022년 1월 1일 이후 급성간염(A형·B형·C형·D형·E형간염 배제)이 진단되며 확진자와 밀접접촉한 자
미국[5]	조사중사례	2021년 10월 이후 원인불명의 간염을 앓고 있는 AST 또는 ALT가 500 IU/L 초과 확인된 10세 미만의 아동
한국	의심사례	2022년 5월 이후 급성간염으로 내원한 16세 이하의 소아·청소년 환자 중 AST 또는 ALT가 500 IU/L를 초과하며, 바이러스 감염(A형·B형·C형·E형간염)이 아닌 경우

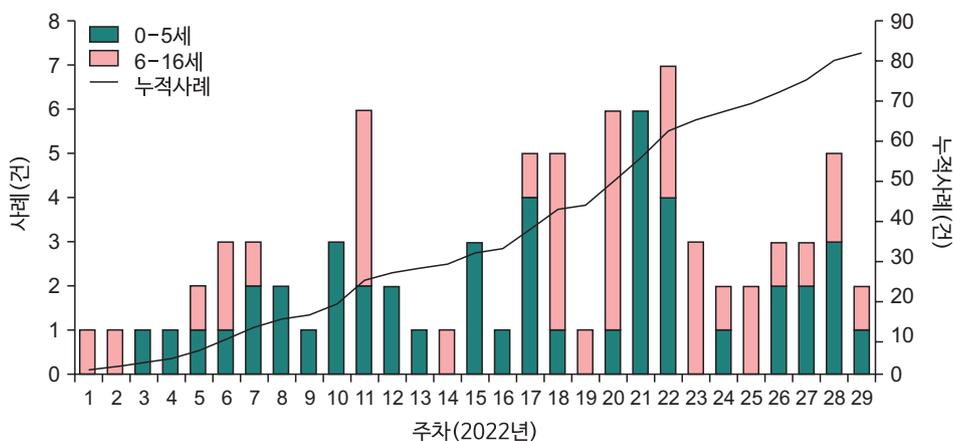


그림 2. 국내 원인불명 소아 급성간염의 전향적 사례 발생현황

고사례정의에 해당하지 않는 17세 이상인 사례 1건을 제외한 총 82건에 대해 분석하였다.

결 과

국내 원인불명 소아 급성간염 감시체계는 2022년 5월 1일부터 12월 2일까지 약 7개월동안 운영하였으며, 총 82건 중 신고사례정의에 부합하는 사례는 66건(80.5%), E형간염 검사 미실시로 인해 사례정의 부합 여부에 대한 평가가 불가능한 사례는 16건(19.5%)이었다. 주차별 신고현황은 41주차에

7명으로 가장 많았으며, 30주차, 39주차, 40주차에 6명 발생했다(그림 2). 원인불명 소아 급성간염 의심사례에 대한 지난 5년간(2017년 1월-2022년 4월) 국내 단일 의료기관의 발생 추이와 2021년 1월부터 2022년 4월까지 사례를 검토한 후향적 조사를 통한 발생 추이는 일시적으로 증가하는 시기가 있었으나 사례 수가 적었으며, 뚜렷한 계절적 또는 시기적인 발생 특성은 명확하게 나타나지 않았다(그림 3).

원인불명 소아 급성간염의 신고 의료기관은 전국의 모든 권역에 위치한 20개의 병원급 의료기관이다. 신고지역별로는 수도권에서 41.5%(34건)로 가장 많았으며, 경남권(23.2%,

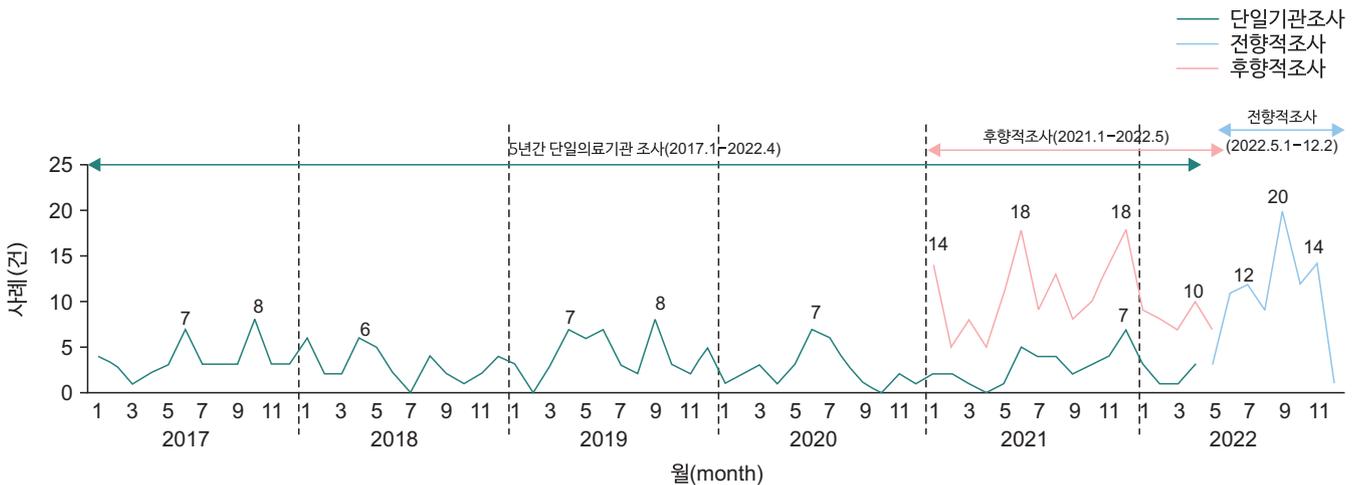


그림 3. 국내 원인불명 소아 급성간염의 연도별 발생 추이

단일 의료기관 조사 사례는 2017년 1월부터 2022년 4월까지 약 5년간의 사례를 후향적으로 검토, 후향적조사 사례는 2021년 1월부터 2022년 5월까지 후향적으로 검토, 전향적조사 사례는 2022년 5월부터 12월 2일까지의 사례를 전향적으로 봄

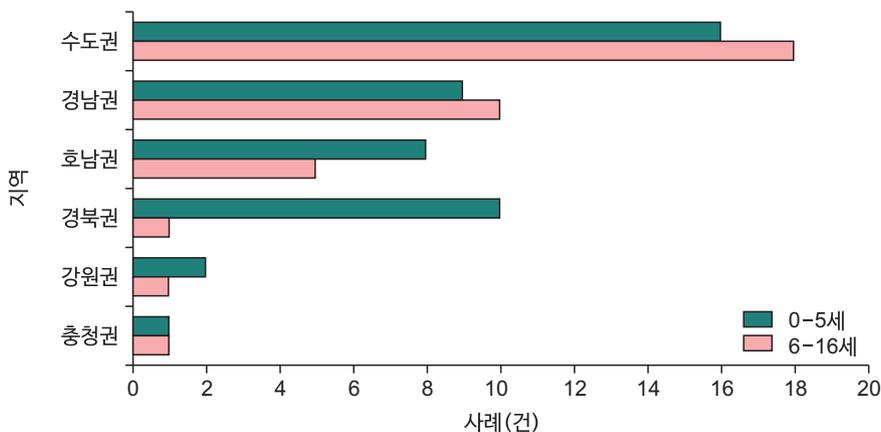


그림 4. 국내 원인불명 소아 급성간염의 지역별 발생현황(전향적 사례)

19건), 호남권(15.9%, 13건), 경북권(13.4%, 11건) 순으로 나타났다. 6-16세 연령군에서는 서울(12건)과 경남(10건)이 가장 많았으며, 그 외 지역은 모두 3건 이하로 나타났다(그림 4). 신고사례의 중위연령은 4.0세(사분위수 범위 0.8-8.3)였다. 성별은 여성이 45건(54.8%)으로 남성(37건, 45.1%)보다

많았다. 신고사례의 신장은 중앙값이 104.7 cm, 체중은 18.4 kg으로 나타났다. 코로나바이러스감염증-19(코로나19) 감염력은 38건(46.3%)에서 확인되었으며, 코로나19 예방접종력은 4건(4.9%)에서 확인되었다. 간 독성 약물 복용력은 6건(7.3%)에서 확인되었으며, 기저질환자는 4건(4.9%)으로, 만

표 3. 국내 원인불명 소아 급성간염의 특성(전향적 사례)

구분	총계 (n=82)	0-5세 (n=46, 56.1%)	6-16세 (n=36, 43.9%)
성별			
여	45 (54.8)	27 (58.7)	18 (50.0)
남	37 (45.1)	19 (41.3)	18 (50.0)
연령, 중앙값(사분위수 범위)	4.0 (0.8-8.3)	0.9 (0.3-2.2)	9.13 (6.7-10.5)
키 (cm)	104.7 (71.0-151.2)	72.9 (62.2-94.0)	135.7 (122.0-144.5)
체중 (kg)	18.4 (8.8-30.7)	9.2 (7.8-13.6)	30.9 (24.4-43.0)
코로나19 감염력	38 (46.3)	16 (34.8)	22 (61.1)
코로나19 예방접종력	4 (4.9)	1 (2.2)	3 (8.3)
증상 유무			
무증상	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (2.8)
유증상	81 (98.8)	46 (100.0)	35 (97.2)
임상증상			
황달	13 (15.9)	4 (8.7)	9 (25.0)
발열	56 (68.3)	33 (71.7)	23 (63.9)
복부통증	24 (29.3)	10 (21.7)	14 (38.9)
구토	28 (34.2)	14 (30.4)	14 (38.9)
설사	24 (29.3)	15 (32.6)	9 (25.0)
기침	18 (22.0)	12 (26.1)	6 (16.7)
콧물	19 (23.2)	14 (30.4)	5 (13.9)
간 효소 검사, 중앙값(사분위수 범위) - IU/L			
AST	852.5 (579.0-1,419.0)	910.5 (596.0-1,251.0)	838.5 (555.5-1,512.5)
ALT	918.5 (598.0-1,409.0)	824.5 (598.0-1,269.0)	1,026.5 (601.0-1,523.5)
병원체 검사			
Adenovirus	12 (14.6)	9 (19.6)	3 (8.3)
SARS-CoV-2	12 (14.6)	8 (17.4)	4 (11.1)
EBV	11 (13.4)	4 (8.7)	7 (19.4)
CMV	9 (11.0)	7 (15.2)	2 (5.6)
Rhinovirus	7 (8.5)	4 (8.7)	3 (8.3)
RSV	6 (7.3)	6 (13.0)	0 (0.0)
Parainfluenza	5 (6.1)	1 (2.2)	4 (11.1)
AAV2	4 (4.9)	2 (4.3)	2 (5.6)
임상경과			
간이식	4 (4.9)	2 (4.4)	2 (5.6)

AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; EBV=Epstein-Barr virus; CMV=cytomegalovirus; RSV= respiratory syncytial virus; AAV2=adeno-associated virus type 2.

성신경성질환 2건, 선천성 심장질환, 혈액질환, 비알코올성지방간이 각 1건으로 확인되었다(표 3).

신고사례는 유증상자가 98.8%(81명)로 다수를 차지하였으며, 무증상자는 1.2%(1명)였다. 중증도를 반영하는 황달은 13건(15.9%)이었으며, 황달이 약 50% 이상을 차지하는 영국, 미국 등 국외 사례와는 다른 양상을 나타냈다[4,7]. 임상 증상은 발열이 68.3%로 가장 많이 나타났으며, 구토(28건, 34.2%), 복통(24건, 29.3%)과 같은 소화기 증상 및 호흡기 증상(기침, 가래, 콧물; 19건, 23.2%) 순으로 나타났다(그림 5).

신고사례정의에 해당하는 간 효소 수치의 범위는 500 IU/L를 초과하는 사례로, 신고사례의 AST의 중앙값은 852.5 IU/L (사분위수 범위 579.0-1,419.0)였으며, 0-5세 연령군에서 910.5 IU/L (사분위수 범위 596.0-1,251.0), 6-16

세 연령군은 838.5 IU/L (사분위수 범위 555.5-1,512.5)였다(표 3). ALT 수치의 중앙값은 918.5 IU/L (사분위수 범위 598.0-1,409.0)로 0-5세 연령군에서는 824.5 IU/L (598.0-1,269.0), 6-16세 연령군에서는 1,026.5 IU/L (사분위수 범위 601.0-1,523.5)였다. 임상경과는 대부분 양호하였으며, 중증 사례인 간이식이 요구되는 사례는 4건(4.9%)으로 세계보건기구에서 보고된 4.6%와 유사한 수준이었다. 국내 신고사례 중 사망 사례는 없었다(표 3).

사례판정회의 결과에서는 신고사례정의에 부합하는 64건 중 급성간염의 추정 가능한 원인이 없는 사례는 27건(42.2%)으로 판정하였으며, 급성간염의 추정 가능한 원인이 있는 사례는 37건(57.8%)이었다. 급성간염의 주요 원인은 코로나19 바이러스, 아데노바이러스가 각 12건(14.6%)으로 가장 많았으며, EBV 11건(13.4%), CMV 9건(11.0%) 순

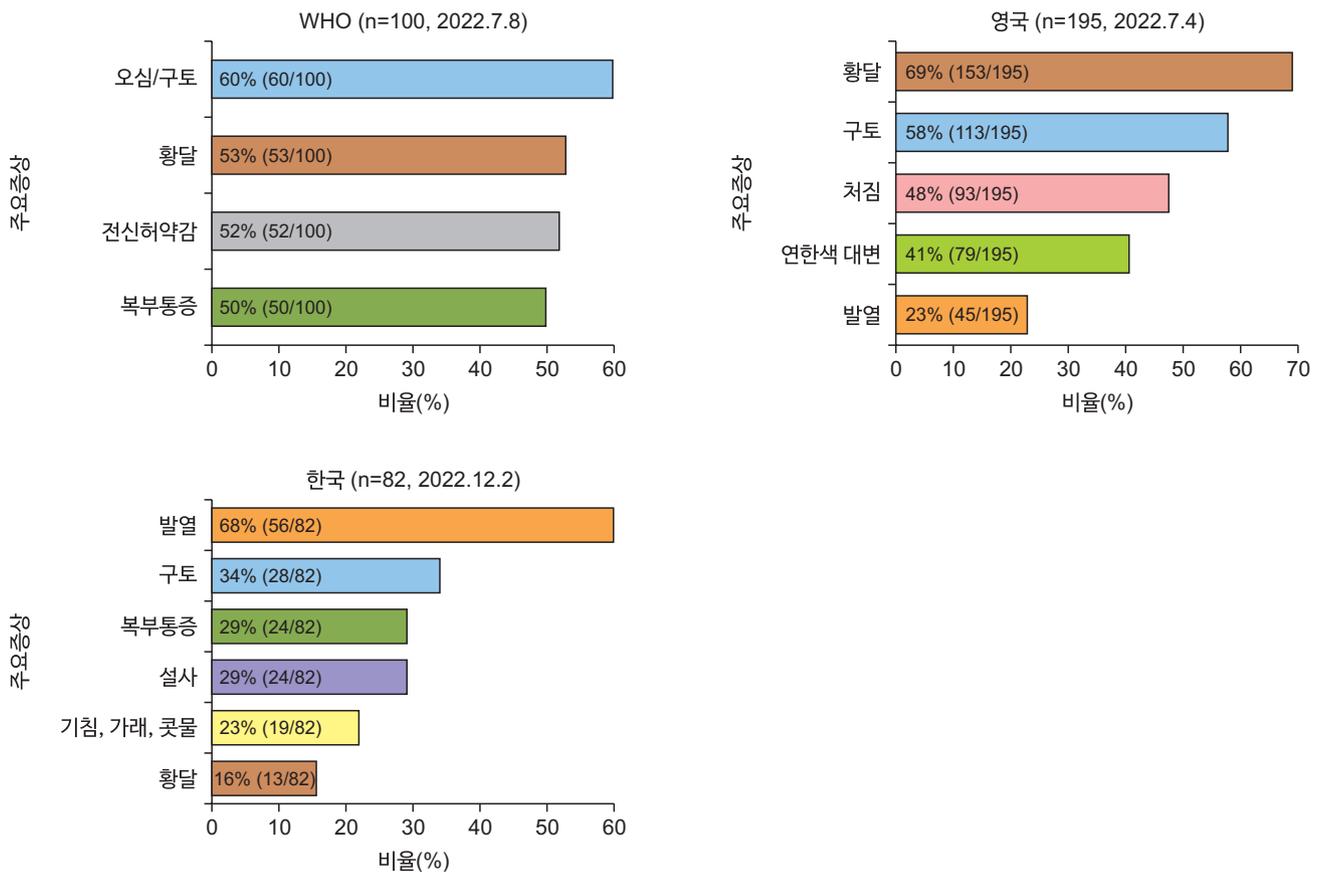


그림 5. 국내·외 원인불명 소아 급성간염의 주요 증상

WHO, 영국, 한국 사례의 주요 임상증상은 비율로 나타내었음(보고국가(기관) 사례수, 기준일자). WHO=World Health Organization

으로 나타났다. 질병관리청에서 시행한 아데노연관바이러스 2(Adeno-associated virus type 2, AAV2) PCR 검사 양성률은 4.9%(4/67건)로 나타났다. 아데노바이러스 양성률은 15.4%(12/78건)였으며, 유전형이 41F형으로 확인된 사례는 1건이었다(표 3).

결론

유럽지역 22개국 34개 기관을 대상으로 한 연구에서 2022년 1-4월 초에 발생한 중증 급성간염 및 소아 간부전 사례 조사 결과, 이전 기간 대비 중증 급성간염 발생 증가에 대한 명확한 증거는 확인되지 않았다[4]. 원인불명 소아 급성간염 발생 추이는 유럽에서는 17주 이후로 발생이 서서히 감소하였으며, 40주차 이후에는 매월 10건 이하로 발생했다[8]. 이와 달리, 국내에서는 30주, 39-40주차에 가장 많이 발생하여 유럽의 발생 추이와 다르게 나타났는데, 이는 감시체계를 본격적으로 운영하여 의심사례에 대한 신고를 지속적으로 독려함으로써 의료진의 관심 등으로 신고 건수가 증가하는데 기여했을 것으로 추정된다. 원인불명 소아 급성간염의 최근 5년간 단일 의료기관 발생 추이 및 전·후향 감시결과를 포함한 국내 발생현황에서는 뚜렷한 계절적 또는 주기적 패턴 이상으로 추정되는 추이가 발견되지 않았다. 원인불명 소아 급성

간염의 유럽 사례 76.2%는 5세 이하에서 발생하였으며, 미국 사례의 중앙 연령은 2세이다. 국내 원인불명 소아 급성간염 사례의 중앙 연령은 4세로, 주요 발생 국가에서 발생하는 연령보다는 높게 나타났다[7,8].

원인불명 소아 급성간염의 원인은 현재까지 명확하게 밝혀지지 않았으며, 유력한 원인병원체로 아데노바이러스와 AAV2를 추정하였다. 영국의 원인불명 소아 급성간염 의심사례 중 아데노바이러스는 65.9%에서 확인되었으며, 이들 중 대부분에서 41F 유전자형이 확인되었다. 또한, 영국의 사례 대조군 연구에서는 원인불명 소아 급성간염 사례에서 AAV2가 높은 수준으로 검출되었으며[7,9,10], AAV2는 간세포를 손상시키는데 단독으로 작용하지 않으며, 다른 바이러스가 비정상적인 AAV2 복제가 가능하도록 하여 간 손상을 유발하였을 것이라고 추정하였다[9]. 미국에서는 0-4세, 5-9세 연령군에서 코로나19 팬데믹 이전 시기인 2017-2020년도와 비교하여 아데노바이러스 40형과 41형의 양성률이 증가하지 않았다고 보고하였다[8]. 국내 감시체계에서는 추정 원인병원체인 아데노바이러스에 대한 양성률(15.4%)은 세계보건기구, 영국에서의 양성률(67.7%)의 약 1/4 수준으로 주요 발생국인 영국 대비 매우 낮은 수준으로 나타났다[5,8,11]. 중증도를 반영하는 황달 증상은 국내 사례에서 적게 발생되었으며, 대부분 비특이적인 증상이 다수를 차지하였고, 중증도가 높은 간이식

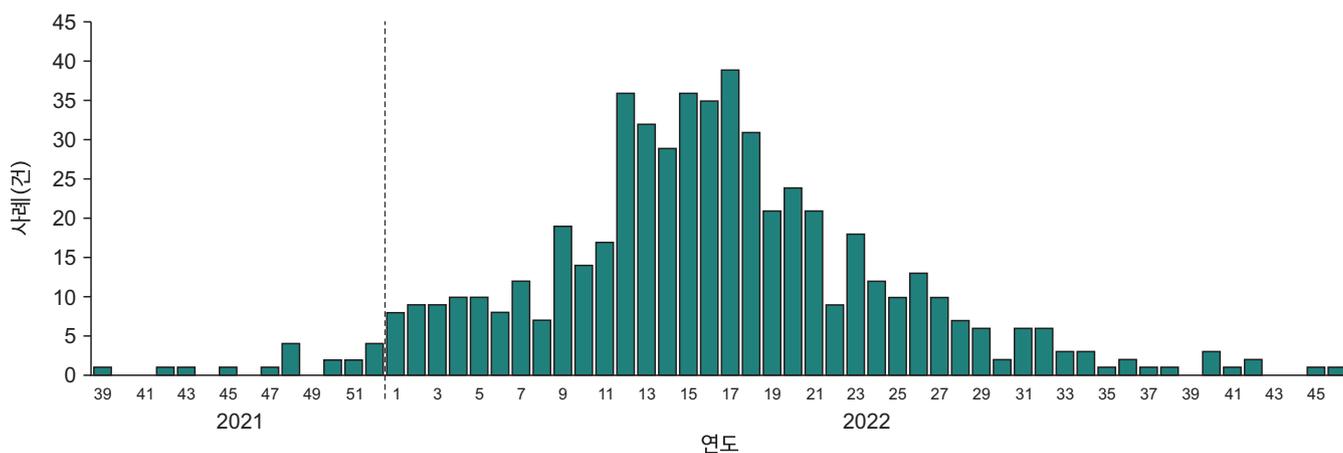


그림 6. 유럽의 원인불명 소아 급성간염 사례 발생현황

주차는 증상발현일을 기준으로 하되, 정보가 없는 경우 입원 첫 주 또는 신고일을 기준으로 작성됨

요구 사례나 사망 사례가 적었다. 국내에서는 코로나19로 인한 발열이나 경증의 증상이 발현하는 경우 유럽이나 미국에 비해 상대적으로 의료 접근성이 좋기 때문에 중증으로 이환되기 전에 조기에 인지하고 적극적인 치료가 이루어지고 있어 국내에서는 중증 또는 사망 사례가 적었을 수 있다.

유럽에서는 원인불명 소아 급성간염 발생이 2022년 40주차 이후에 감소하여 안정세로 회복하였으며, 유럽 질병예방통제센터는 49주차에 원인불명 소아 급성간염에 대한 발생 감시를 잠정적으로 중단하였다(그림 6)[12]. 질병관리청은 국내 원인불명 소아 급성간염 감시체계 운영결과를 바탕으로 국내·외 발생 동향 및 특성을 검토하고 전문가와 논의한 결과 2022년 원인불명 소아 급성간염의 감시체계는 종료하되, 2023년 이후 국외 발생현황을 지속적으로 주의깊게 모니터링하고 이상 징후 인지 등 추후 상황에 따라 후속조사를 고려하여 의료전문가와 협력체계를 유지하기로 하였다.

원인불명 소아 급성간염의 국내 감시체계는 국내·외 발생 현황을 파악하고 유행에 대비하고 대응하고자 운영되었으며, 정부기관과 민간 전문가 집단이 협력하여 질병의 원인을 규명 하기 위한 조사 및 연구가 이루어진 사례라고 할 수 있다. 따라서, 국민의 건강에 중대한 영향을 미칠 수 있는 중증으로 이환될 가능성이 있는 질병의 특이한 동향이나 새로운 감염병 발생 등을 모니터링하고 양질의 데이터를 보다 효과적이고 효율적으로 관리하며, 발생현황에 대비 및 대응하기 위한 감시체계를 지속적으로 운영하고 평가할 필요가 있다.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: We are very grateful for the cooperation of the professors who participated in the operation of the surveillance system, the Korean Society of Pediatric

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, as well as the Division of Viral Diseases, Division of Emerging Infectious Diseases, and Division of Bacterial Diseases of the Korea Disease Control and Prevention Agency, who tested specimens from the reported case.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: EP, SS, JG. Data curation: EP. Methodology: EP, SS, JG. Project administration: JG. Formal Analysis: EP. Visualization: EP. Writing – original draft: EP. Writing – review & editing: EP, SS, JG.

References

1. World Health Organization. Acute hepatitis of unknown aetiology - the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland [Internet]. World Health Organization; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland/>
2. UK Health Security Agency. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children [Internet]. UK Health Security Agency; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children/>
3. World Health Organization. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - multi-country [Internet]. World Health Organization; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400/>
4. de Kleine RH, Lexmond WS, Buescher G, et al. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200369.

5. World Health Organization. Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children: interim guidance, 17 June 2022 [Internet]. World Health Organization; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-unkhhep-laboratory-2022.1/>
6. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009;50:1043-50.
7. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing 4 [Internet]. UK Health Security Agency; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1094573/acute-hepatitis-technical-briefing-4.pdf/
8. Centers for Disease Control and Prevention. Technical report: acute hepatitis of unknown cause [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncird/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html/>
9. Morfopoulou, S., Buddle, S., Montaguth, OET, et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature* 2023. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>.
10. Ho A, Orton R, Tayler R, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *Nature* 2023. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Weekly bulletin: communicable disease threats report: week 49, 4 - 10 December 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC%20Weekly%20Communicable%20Disease%20Threats%20Report%202022w49.pdf>
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe hepatitis of unknown origin in children surveillance bulletin [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin/>

Result of the Surveillance System for Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children in the Republic of Korea

Eunkyung Park, Soonryu Seo, Jin Gwack*

Division of Infectious Disease Control, Bureau of Infectious Disease Policy, Korea Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Acute hepatitis of unknown etiology was reported to be increasing in cases under the age of 10 in the UK Health Security Agency in April 2022, and probable cases have been reported in many countries such as the UK and the United States. The Korea Disease Control and Prevention Agency established a surveillance system for acute hepatitis of unknown etiology in children for approximately seven months, from May 1 to December 2, 2022 in cooperation with experts and related societies to identify the domestic outbreak situation and determine the causes. A case of acute hepatitis of unknown etiology in children in the Republic of Korea (ROK) was defined as a person presenting with acute hepatitis (non-hepatitis viruses A, B, C, and E) with serum transaminase levels greater than 500 IU/L (aspartate aminotransferase [AST] or alanine aminotransferase [ALT]), aged 16 years or older, since May 1, 2022. A total of 82 cases, excluding a case that did not meet the case definition, were identified as 66 cases met the case definition, and 16 cases could not be evaluated. 12 (14.6%) and 4 (4.9%) cases tested positive for adenovirus and adeno-associated virus type 2 using polymerase chain reaction testing, respectively. Four cases (4.9%) underwent liver transplantation, wherein no death occurred. Additionally, no specific trend by time or season was identified regarding the outbreak in the ROK.

Key words: Hepatitis; Public health surveillance; Communicable diseases

*Corresponding author: Jin Gwack, Tel: +82-43-719-7140, E-mail: gwackjin@korea.kr

Introduction

On April 5, 2022, the UK reported that in central Scotland, the incidence of severe acute hepatitis was unusually high in children under age 10, with not significant health problems, and in whom hepatitis viruses (A, B, C, D, and E) were not detected. On April 8, 2022, 74 cases were reported in the UK, nationwide. These cases manifested clinical characteristics such as marked liver enzyme elevation and jaundice. Some

of the cases manifested gastrointestinal (GI) symptoms, such as diarrhea, vomiting, and stomachache. The World Health Organization (WHO) recommended that the status of the occurrence of acute hepatitis of unknown etiology in children, clinical characteristics, and laboratory test results be shared with member countries and that cases matching the case definition be reported [1,2].

According to the WHO final official report, as of July 8, 2022, 1,010 cases of suspected acute hepatitis of unknown

Key messages

① What is known previously?

The cause of acute hepatitis of unknown etiology in children, which has been reported to increase since October 2021, is yet to be identified. These cases had potential association with adenoviruses and adeno-associated virus 2.

② What new information is presented?

A total of 82 cases of acute hepatitis of unknown etiology in children were reported for about 7 months, with adenovirus detected in 14.6% and adeno-associated virus type 2 in 4.9%.

③ What are implications?

Severe acute hepatitis of unknown etiology in children reported by the World Health Organization was evaluated as not prevalent in the Republic of Korea, and the operation of the surveillance system was terminated.

etiology in children occurred in 35 countries, and 22 of these patients died. Most cases occurred in Europe (48%) and America (43%). By country, the top-two countries with the highest occurrence rates were the US (33%, n=334) and the UK (27%, n=272). The WHO assessed that the cause of pediatric acute hepatitis of unknown origin was not yet identified and available information was limited due to lack of investigation into the disease. The WHO rated the risk level as “moderate,” on the grounds that the occurrence of acute hepatitis of unknown etiology in children was likely to have been underestimated due to limited information from regions without a surveillance system for the disease, due to lack of clear identification of the transmission routes, and because exclusion of interhuman transmission was difficult [3].

Acute hepatitis is an inflammatory disease in the liver,

caused by diverse etiologies, including hepatitis. Causes of acute hepatitis include hepatitis virus (A to E), Epstein–Barr virus (EBV), and cytomegalovirus (CMV), although the cause is unknown in 30–49% of children with acute hepatitis that progresses to liver failure [4].

The Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) determined that it would be necessary to track the occurrence of acute hepatitis of unknown etiology in children by monitoring acute hepatitis in children-like cases throughout the country and to respond appropriately according to the situation, and established a surveillance system in collaboration with relevant academic societies in May 2022. The purposes of this report were to present the results of the surveillance for acute hepatitis of unknown etiology in children from May 1, 2022, to December 2, 2022, to examine the characteristics of the cases occurring in the Republic of Korea (ROK) and to evaluate the risk level by focusing on prospective surveillance.

Methods**1. Surveillance System**

In collaboration with the Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (KSPGHAN) and 20 healthcare institutions, the KDCA operated the surveillance system for acute hepatitis of unknown etiology in children from May 1 to December 31, 2022, as a policy research project. The domestic surveillance system performed prospective surveillance from May 2022 and retrospective surveillance performed from January 2021 to May 2022. To investigate the cases suspected of acute hepatitis of unknown etiology in children over the approximately 5-year period from 2017 to 2022, 206 cases in a single healthcare institution that fit the

Table 1. Pathogens and tests for acute hepatitis of unknown etiology in children

Type of sample	Medical institution ^{a)}		KDCA		
	Pathogen	Test	Pathogen	Test	
Blood/serum	EBV CMV SARS-CoV-2 Enterovirus HHV-6 HHV-7 Parvovirus B19 HSV-1 HSV-2 VZV Leptospira ^{b)} ASO Anti HIV Blood culture Toxicology	PCR	Adenovirus	PCR/Genotype	
		VCA IgM/IgG			
		EA IgG			
		PCR/IgM/IgG			
		Serology	SARS-CoV-2	Serology	
		PCR			
			Enterovirus	PCR	
			PCR, IgM	AAV2	PCR/Serology
			Ab		
		Stool	Adenovirus Enterovirus Salmonella Shigella Campylobacter E.coli O157 Norovirus Sapovirus Rotavirus	PCR, Ag	Adenovirus
PCR					
PCR,	Enterovirus			PCR	
Culture					
	Salmonella			Culture, PCR	
	Shigella				
	Campylobacter				
PCR, Ag	E.coli (EHEC)				
	Norovirus			PCR	
	Sapovirus			PCR	
Respiratory	Influneza RSV Rhinovirus Parainfluenza SARS-CoV-2 Throat swab (Group A Streptococcus)	PCR	Influenza	PCR/Genotype	
			RSV		
			Adenovirus	PCR	
		PCR, Ag	SARS-CoV-2		
			VZV		
Urine	Leptosporira ^{b)} Toxicology	PCR			
Imaging	Liver ultrasound Abdominal CT scan				
Liver biopsy	Adenovirus immunohistochemical staining				

EBV=Epstein-Barr virus; CMV=cytomegalovirus; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; HHV=human herpes virus; HSV=herpes simplex virus; VZV=varicella zoster virus; ASO=anti streptolysin O, HIV=human immunodeficiency virus; E.coli=Escherichia coli; EHEC=Enterohemorrhagic Escherichia coli; RSV= respiratory syncytial virus; AAV2=adeno-associated virus type 2; CT=computed tomography; PCR=polymerase chain reaction; VCA=viral capsid antigen; Ab=antibody test; Ag=antigen. KDCA=Korea Disease Control and Prevention Agency. ^{a)}These are the investigation items presented in the case report form. ^{b)}Can be tested considering travel history.

surveillance case definition, except for hepatitis E, were reviewed. Healthcare professionals treating pediatric hepatitis patients were continuously alerted through the KSPGHAN to report cases of acute hepatitis of unknown etiology in children. To report these cases, healthcare institutions filled out occurrence reports and initial case report forms and submitted the final report form either 2 weeks after the initial reporting or at patient discharge. To identify the causative pathogen of acute hepatitis of unknown etiology in children, results of the tests recommended by the WHO were examined using the case report form [5]. Bureau of Infectious Disease Diagnosis Control

(Division of Bacterial Diseases, Viral Diseases, and Emerging Infectious Diseases) tested for 17 pathogens using 4 specimen types (whole blood, serum, fecal, and respiratory samples) (Table 1). In 7 meetings, the Case Review Committee reviewed cases in depth, based on the information in the case report form and the KDCA test results, with respect to whether or not the reported cases fit the surveillance case definition, potential causes of hepatitis, the likelihood of the cases being acute hepatitis of unknown etiology in children, and the association with adenovirus (which was speculated as the causative pathogen). The review process was in accordance with the prospective case

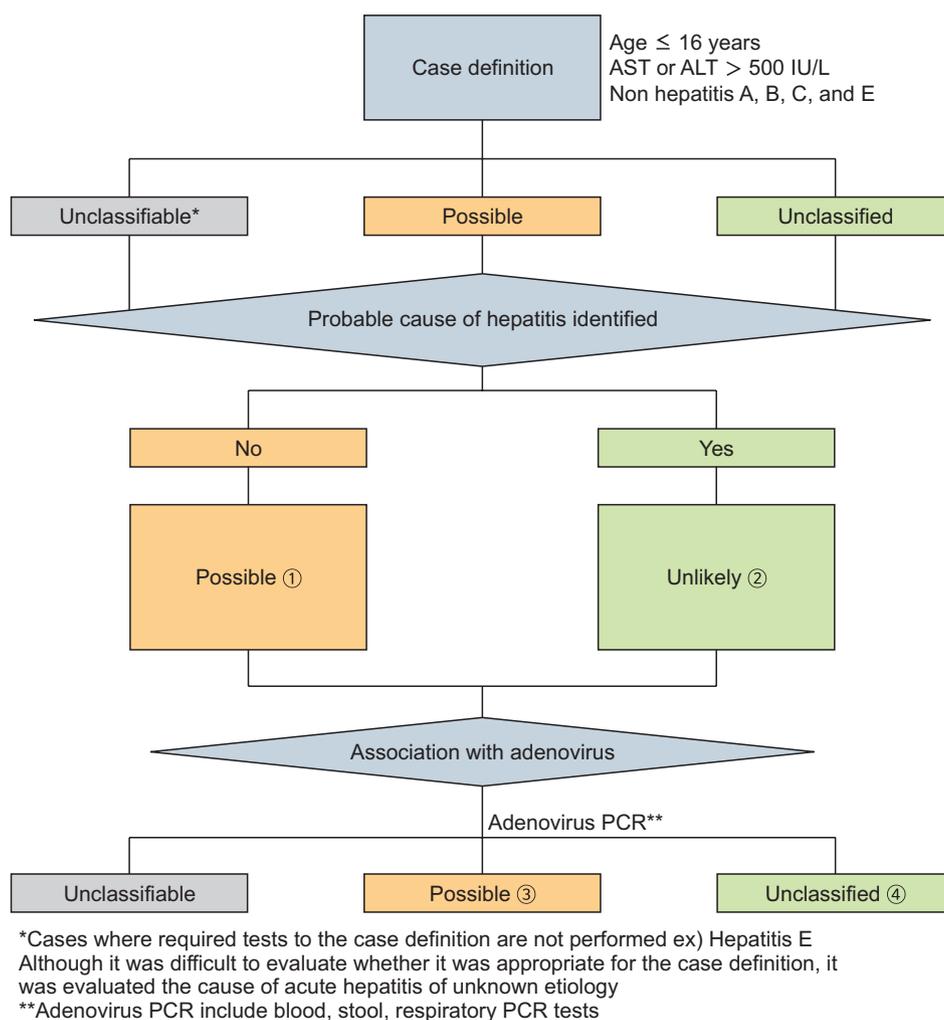


Figure 1. Algorithms of case review of acute hepatitis of unknown etiology in children
AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase

review algorithm (Figure 1).

The KDCA compared the case occurrence in the ROK vs. that in other countries using the data from the WHO, European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), UK Health Safety Executive, and US Centers for Disease Control, and shared the case occurrence in the country and case review results with the WHO Regional Office for the Western Pacific in accordance with the International Health Regulations. The KDCA announced the case occurrence and review results in a press release to healthcare professionals and the citizens, and recommended prudent actions, such as visiting a healthcare institution when symptoms related to acute

hepatitis of unknown etiology in children or acute hepatitis-like symptoms were encountered.

2. Surveillance Case Definition

A case of acute hepatitis of unknown etiology in children was defined slightly differently in different countries. The WHO classified the cases as confirmed, suspected, and epidemiologically related, but did not provide a clear definition of what constituted a case of confirmed acute hepatitis of unknown etiology in children. The ROK defined a surveillance case as a case suspected of acute hepatitis of unknown etiology in children, following the definition used by the WHO.

Table 2. Case definitions of acute hepatitis of unknown etiology in children

Country	Classification	Case definition
WHO [3]	Confirmed	Not available at present
	Probable	A person presenting with an acute hepatitis (non- hepatitis A-E) with serum transaminase >500 IU/L (AST or ALT), who is 16 years and younger, since 1 October 2021
	Epidemiologically linked	A person presenting with an acute hepatitis (non- hepatitis A-E) of any age who is a close contact of a probable case, since 1 October 2021
UK [4]	Confirmed	A person presenting since 1 January 2022 with an acute hepatitis which is not due to hepatitis A-E viruses, or an expected presentation of metabolic, inherited, or genetic, congenital, or mechanical cause with serum transaminase greater than 500 IU/L (AST or ALT), who is 10 years old and under
	Possible	A person presenting with an acute hepatitis since 1 January 2022 with an acute hepatitis which is not due to hepatitis A-E viruses or an expected presentation of metabolic, inherited or genetic, congenital or mechanical cause with serum transaminase greater than 500 IU/L (AST or ALT), who is 11 to 15 years old
	Epidemiologically linked	A person presenting since 1 January 2022 with an acute hepatitis (non-hepatitis A to E) who is a close contact of a confirmed case
USA [5]	Patients under investigation	Children <10 years of age with elevated (>500 U/L) AST or ALT who have an unknown etiology for their hepatitis (with or without any adenovirus testing results, irrespective of the results), since October 1 2021
Republic of Korea	Probable	A person presenting with an acute hepatitis (non-hepatitis viruses A, B, C, and E) with serum transaminase greater than 500 IU/L (AST or ALT), who is 16 years old or younger, since 1 May 2022

AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase.

Specifically, cases that were to be reported were defined as those in which children of age 16 years or younger, who were admitted to a healthcare institution due to acute hepatitis after May 2022, who had liver enzyme levels (either aspartate aminotransferase [AST] or alanine aminotransferase [ALT]) exceeding 500 IU/L, and in whom the diagnoses of viral hepatitis A, B, C, and E were excluded. Hepatitis D virus was not considered in the surveillance case definition and testing, because hepatitis D co-occurs with hepatitis B or is transmitted to the carriers of hepatitis B virus in the form of coinfection; hence, hepatitis D testing was not required if the diagnosis of hepatitis B was excluded [5,6]. The UK defined confirmed cases as children of age 10 years or younger, which was the primary age group among early cases, while the US defined confirmed cases as children under 10 years of age during monitoring [3,7,8] (Table 2).

Among the case reports of acute hepatitis of unknown etiology in children, 16 were unclassifiable. The surveillance case definition used in the ROK limited case reports to acute hepatitis, excluding viral hepatitis. In general, however, children are not tested for hepatitis E, and thus, when it was impossible to assess whether cases fit the surveillance case definition, cases

were categorized as unclassifiable. The unclassifiable cases that met the criteria other than hepatitis E test results were further examined with respect to potential causes of acute hepatitis and the presence or absence of adenovirus.

In this report, of a total of 83 case reports to the surveillance system for pediatric acute hepatitis of unknown etiology, 82 cases were analyzed. The remaining case was excluded because it did not meet the age criterion of the surveillance case definition.

Results

The surveillance system was in effect from May 1 to December 2, 2022. Of the total of 82 case reports, 66 (80.5%) fit the surveillance case definition, and 16 (19.5%) were unclassifiable because it was not possible to assess whether or not they fit the surveillance case definition, due to the absence of the hepatitis E test. The weekly volume of case reports was the highest in week 41 (n=7), followed by weeks 30, 39, and 40 (n=6 each) (Figure 2). In the trend analysis of the occurrence of cases suspected of pediatric acute hepatitis of unknown etiology in a single healthcare institution over 5 years (January

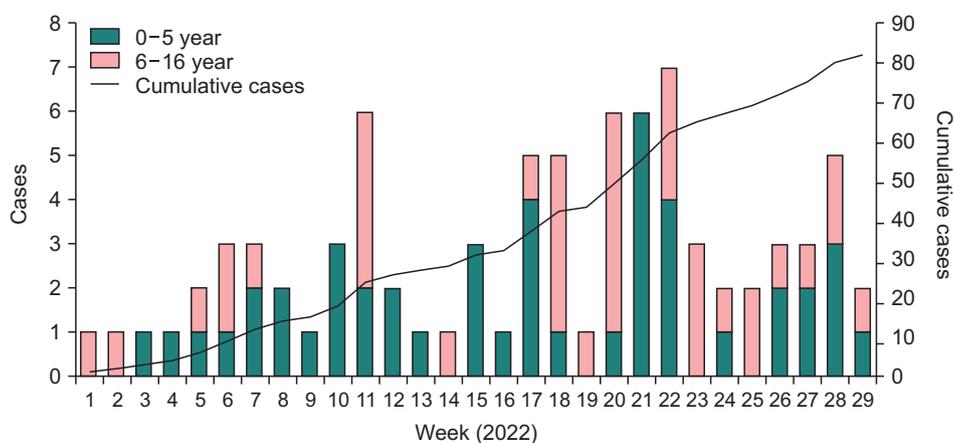


Figure 2. Reported prospective cases of acute hepatitis of unknown etiology in children in the Republic of Korea by week

2017 to April 2022) and the retrospective surveillance in which cases between January 2021 and April 2022 were reviewed, the occurrence temporarily increased in some weeks, but the number of cases was small and no clear seasonality or any other temporal trend was found (Figure 3).

Twenty hospitals in all regions nationwide were responsible for reporting the cases acute hepatitis of unknown etiology in children. The regional number of case reports was the highest in the Seoul metropolitan area (41.5%; n=34), followed

by Gyeongnam (23.2%, n=19), Honam (15.9%, n=13), and Gyeongbuk (13.4%, n=11). For the age group of 6–16 years, the number of case reports was markedly elevated in Seoul (n=12) and Gyeongnam (n=10), while 3 or fewer were reported in all other regions (Figure 4). The median age was 4.0 years (interquartile range: 0.8–8.3 years). More girls (n=45, 54.8%) than boys (n=37, 45.1%) were affected. The median height was 104.7 cm, and the median weight was 18.4 kg. Regarding the history of COVID-19, 38 (46.3%) cases were confirmed as

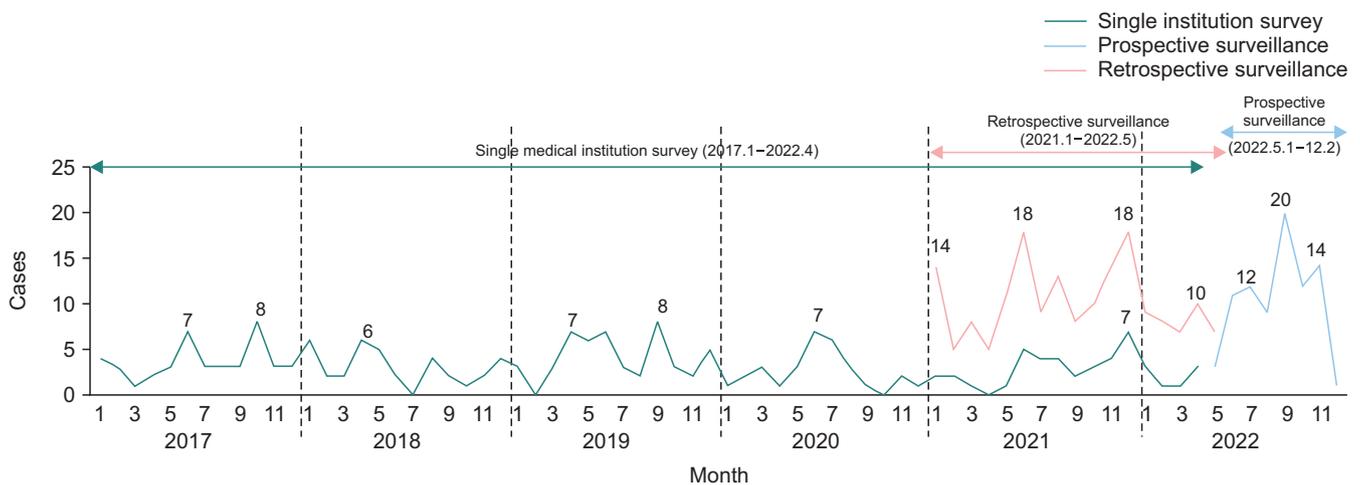


Figure 3. Cases of acute hepatitis of unknown etiology in children in the Republic of Korea by year
A single medical institution survey was investigated by a case review of about 5 years (January 2017 to April 2022) in a single medical institution. A case of retrospective surveillance is reviewed retrospectively from January 2021 to May 2022. A case of prospective surveillance is reported from May to December 2, 2022.

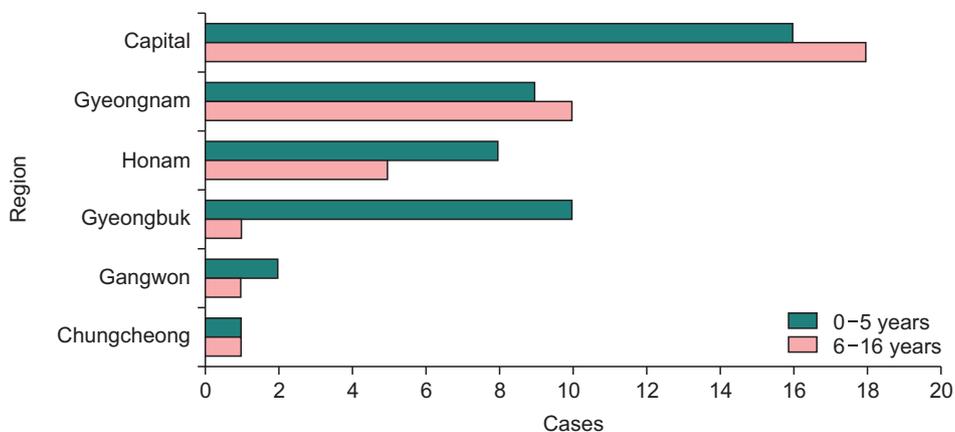


Figure 4. Reported prospective cases of acute hepatitis of unknown etiology in children in the Republic of Korea by region

having had the infection, and 4 (4.9%) cases had been vaccinated against this disease. Six (7.3%) cases were found to have a history of taking drugs with liver toxicity. Four (4.9%) cases were found to have underlying disease, with 2 cases having

chronic neurological disorders and 1 case each having congenital heart disease, blood disorder, or nonalcoholic fatty liver disease (Table 3).

The majority of the cases were symptomatic (98.8%;

Table 3. Characteristics of reported prospective cases of acute hepatitis of unknown etiology in children in the Republic of Korea

Characteristics	Total (n=82)	0-5 years (n=46, 56.1%)	6-16 years (n=36, 43.9%)
Sex			
Female	45 (54.8)	27 (58.7)	18 (50.0)
Male	37 (45.1)	19 (41.3)	18 (50.0)
Age, median (interquartile range)	4.0 (0.8-8.3)	0.9 (0.3-2.2)	9.13 (6.7-10.5)
Height (cm)	104.7 (71.0-151.2)	72.9 (62.2-94.0)	135.7 (122.0-144.5)
Weight (kg)	18.4 (8.8-30.7)	9.2 (7.8-13.6)	30.9 (24.4-43.0)
History of COVID-19 infection	38 (46.3)	16 (34.8)	22 (61.1)
Vaccination of COVID-19	4 (4.9)	1 (2.2)	3 (8.3)
Symptom			
Asymptomatic	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (2.8)
Symptomatic	81 (98.8)	46 (100.0)	35 (97.2)
Type of symptom			
Jaundice	13 (15.9)	4 (8.7)	9 (25.0)
Fever	56 (68.3)	33 (71.7)	23 (63.9)
Abdomen pain	24 (29.3)	10 (21.7)	14 (38.9)
Vomiting	28 (34.2)	14 (30.4)	14 (38.9)
Diarrhea	24 (29.3)	15 (32.6)	9 (25.0)
Cough	18 (22.0)	12 (26.1)	6 (16.7)
Runny nose	19 (23.2)	14 (30.4)	5 (13.9)
Liver enzymes, median (interquartile range) - IU/L			
AST	852.5 (579.0-1,419.0)	910.5 (596.0-1,251.0)	838.5 (555.5-1,512.5)
ALT	918.5 (598.0-1,409.0)	824.5 (598.0-1,269.0)	1,026.5 (601.0-1,523.5)
Test result			
Adenovirus	12 (14.6)	9 (19.6)	3 (8.3)
SARS-CoV-2	12 (14.6)	8 (17.4)	4 (11.1)
EBV	11 (13.4)	4 (8.7)	7 (19.4)
CMV	9 (11.0)	7 (15.2)	2 (5.6)
Rhinovirus	7 (8.5)	4 (8.7)	3 (8.3)
RSV	6 (7.3)	6 (13.0)	0 (0.0)
Parainfluenza	5 (6.1)	1 (2.2)	4 (11.1)
AAV2	4 (4.9)	2 (4.3)	2 (5.6)
Outcomes			
Liever transplantation	4 (4.9)	2 (4.4)	2 (5.6)

AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; EBV=Epstein-Barr virus; CMV=cytomegalovirus; RSV= respiratory syncytial virus; AAV2=adeno-associated virus type 2.

n=81), while only 1 (1.2%) was asymptomatic. Thirteen (15.9%) cases had jaundice (an indicator of severe cases), showing a different pattern than seen in other countries, such as the UK and the US, where more than 50% of cases had jaundice [4,7]. Regarding clinical symptoms, fever was the most common (68.3%), followed by GI symptoms, such as vomiting (n=28, 34.2%) and stomachache (n=24, 29.3%), and respiratory symptoms (coughing, mucus production, and runny nose; n=19, 23.2%) (Figure 5).

The criterion for liver enzyme levels was 500 IU/L or higher. The median AST level was 852.5 IU/L (interquartile range: 579.0–1,419.0 IU/L) in all cases, 910.5 IU/L (interquartile range: 596.0–1,251.0 IU/L) in the age group of 0–5 years, and

838.5 IU/L (interquartile range: 555.5–1,512.5 IU/L) in the age group of 6–16 years (Table 3). The median ALT level was 918.5 IU/L (interquartile range: 598.0–1,409.0 IU/L) in all cases, 824.5 IU/L (598.0–1,269.0 IU/L) in the age group 0–5 years, and 1,026.5 IU/L (interquartile range: 601.0–1,523.5 IU/L) in the age group of 6–16 years. The clinical course was uneventful in most cases. Four (4.9%) cases were severe and required liver transplantation, which was at a similar level as reported by the WHO (4.6%). No deaths occurred (Table 3).

In the case classification conference, of 64 cases that fit the surveillance case definition, 27 (42.2%) were classified as acute hepatitis of no potential cause, and in 37 (57.8%) cases, potential causes were deduced. The most common causes of

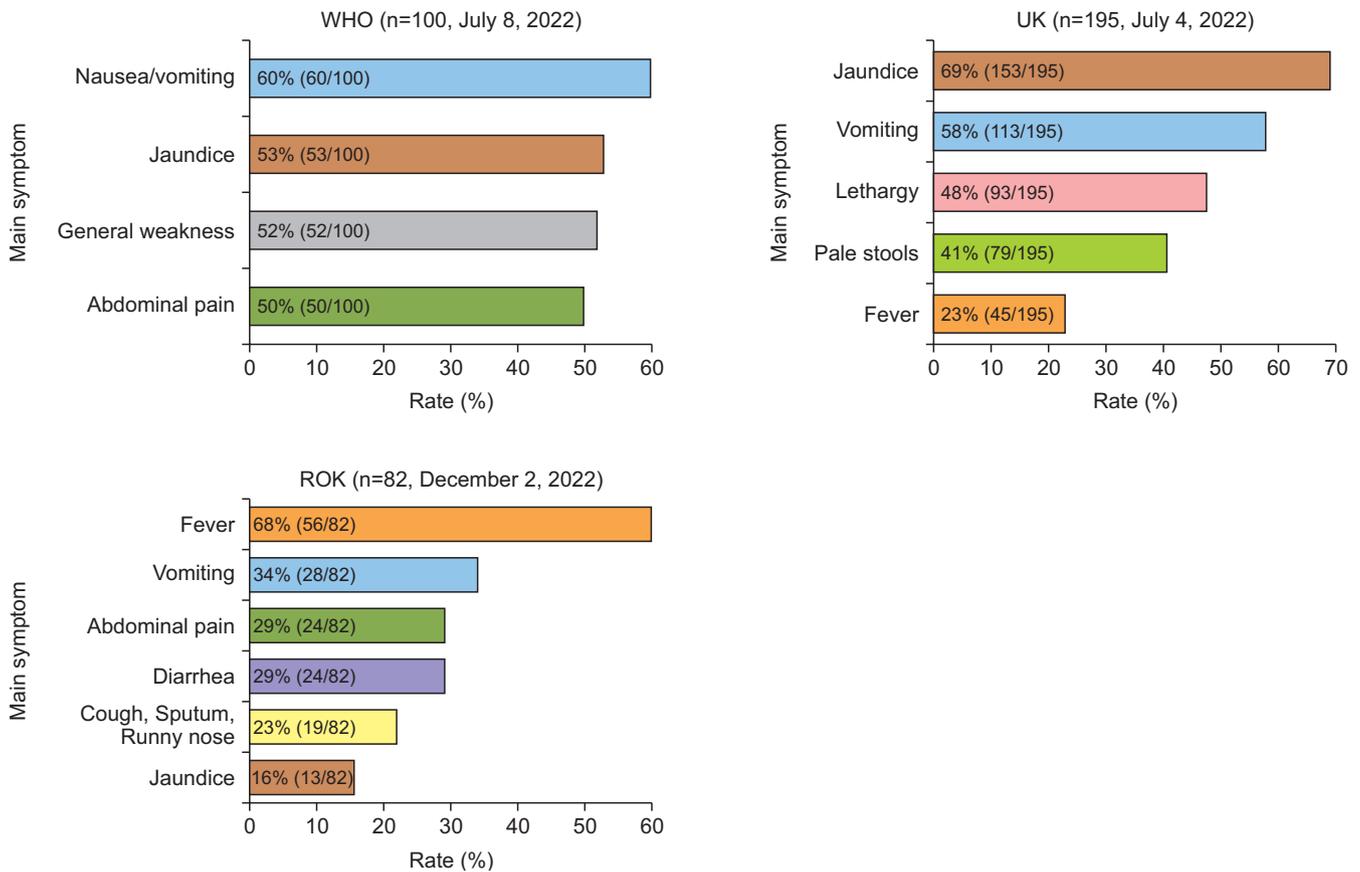


Figure 5. Main symptoms of acute hepatitis of unknown etiology in children

The main symptoms of WHO, UK, and ROK are presented as a ratio (by country, total number, and reference date). WHO=World Health Organization; UK=United Kingdom; ROK=the Republic of Korea.

acute hepatitis were COVID-19, and adenovirus, with n=12 (14.6%) each, followed by EBV (n=11, 13.4%) and CMV (n=9, 11.0%). In the adeno-associated virus type 2 (AAV2) polymerase chain reaction test conducted at the KDCA, the positive rate was 4.9% (4/67). The positive rate for adenovirus was 15.4% (12/78). The genotype was confirmed to be 41F in 1 case (Table 3).

Discussion

In a study involving 34 institutions across 22 countries in Europe to investigate cases of severe acute hepatitis and liver failure in children that occurred between January and April 2022, there was no clear evidence for an increase in the occurrence of severe acute hepatitis in comparison to the previous period [4]. In Europe, the occurrence of acute hepatitis of unknown etiology in children slowly decreased at week 17 and afterward, and the occurrence per day was 10 cases or less after week 40 [8]. In contrast, the occurrence in the ROK was the highest in weeks 30, 39, and 40, showing a different pattern from the trend in Europe. It is speculated that since the surveillance system was operated in earnest, healthcare professionals

were encouraged to report cases suspected of acute hepatitis of unknown etiology in children, and thus, their interest in such cases rose, consequently increasing the number of reported cases. Neither in the trend analysis of the occurrence of pediatric acute hepatitis of unknown etiology in the ROK in the recent 5 years, nor in the prospective and retrospective surveillances, a clear seasonality or trend of any other temporal pattern was found. In Europe, 76.2% of cases of acute hepatitis of unknown etiology occurred in children of age 5 or lower, and in the US, the median age was 2 years. The median age in the ROK was 4 years, which was higher than that of other major countries [7,8].

The cause of acute hepatitis of unknown etiology in children has not yet been clearly identified, and adenovirus and AAV2 were considered as highly likely pathogens. In the UK, adenovirus was confirmed in 65.9% of cases suspected of the disease, in most of which the 41F genotype was found. In a case-control study conducted in the UK, cases of acute hepatitis of unknown etiology in children were found to be more likely to carry AAV2 [7,9,10]. AAV2 may not have caused hepatocyte damage alone. Rather, additional viruses may have facilitated aberrant AAV2 reproduction, which in turn led to

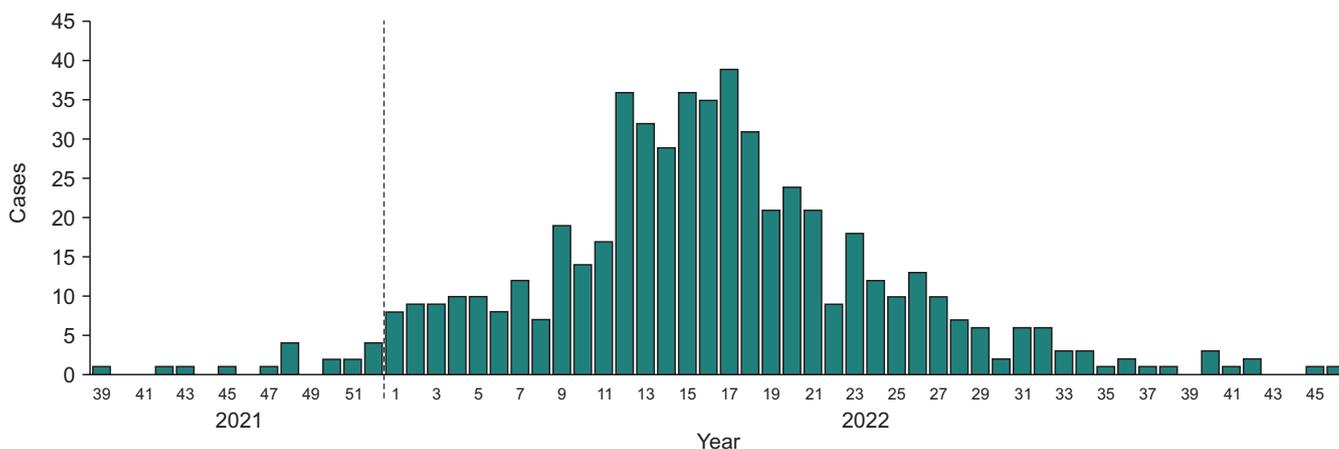


Figure 6. Reported probable cases of acute hepatitis of unknown etiology in children in Europe (22 countries) by week. The cases are based on the week of symptom onset; if unavailable, based on first week of hospitalization report to the national level.

liver damage [9]. A study conducted in the US reported that compared to 2017–2020 (that is, prior to COVID-19), the positive rates of adenovirus types 40 and 41 did not increase in the age groups of 0–4 years and 5–9 years [8]. In the surveillance performed in the ROK, the positive rate of adenovirus (a likely pathogen involved in acute hepatitis of unknown etiology in children) was very low, that is, approximately a fourth of the positive rates reported by the WHO and in the UK (67.7%) [5,8,11]. There were few domestic cases in which jaundice (a symptom reflecting severe cases) occurred, and many cases manifested mostly nonspecific symptoms. In addition, few severe cases requiring liver transplantation were noted, and no deaths occurred. Compared to Europe and the US, the ROK has better health care access in the presence of mild symptoms or fever due to COVID-19. Hence, the number of severe cases or deaths may have been low in the ROK, because patients were detected and treated early, before their conditions became severe.

In Europe, the occurrence of acute hepatitis of unknown etiology in children was reduced and stabilized after week 40 of 2022, and in week 49 the ECDC temporarily discontinued the surveillance for the disease (Figure 6) [12]. Based on the results of domestic surveillance, the KDCA reviewed the trends and characteristics of pediatric acute hepatitis of unknown etiology in the ROK and foreign countries and discussed this with experts. Consequently, the KDCA discontinued the surveillance in 2022, but will continue to maintain cooperative relations with healthcare professionals by monitoring the occurrence of the disease outside of the ROK in 2023 and thereafter. It will thus consider performing a follow-up surveillance depending on the future situation (such as the detection of abnormal signs).

The domestic surveillance system for acute hepatitis of unknown etiology in children was implemented to understand the status of the disease occurrence within and outside of the ROK, to prepare for and respond to an outbreak. This surveillance system represents a case in which government institutions and non-government expert groups collaborated to perform surveillance and research to identify the cause of an illness. Thus, it is essential to operate and evaluate a surveillance system continuously to monitor notable trends of diseases likely to have a significant impact on public health and to progress to severe cases, to monitor the occurrence of emerging infectious diseases, to manage high-quality data effectively and efficiently, and to prepare for and respond to an outbreak.

Declarations

Ethics Statement: Not applicable.

Funding Source: None.

Acknowledgments: We are very grateful for the cooperation of the professors who participated in the operation of the surveillance system, the Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, as well as the Division of Viral Diseases, Division of Emerging Infectious Diseases, and Division of Bacterial Diseases of the Korea Disease Control and Prevention Agency, who tested specimens from the reported case.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Author Contributions: Conceptualization: EP, SS, JG. Data curation: EP. Methodology: EP, SS, JG. Project administration: JG. Formal Analysis: EP. Visualization: EP. Writing – original draft: EP. Writing – review & editing: EP, SS, JG.

References

1. World Health Organization. Acute hepatitis of unknown aetiology - the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland [Internet]. World Health Organization; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/acute-hepatitis-of-unknown-aetiology---the-united-kingdom-of-great-britain-and-northern-ireland/>
2. UK Health Security Agency. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children [Internet]. UK Health Security Agency; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children/>
3. World Health Organization. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children - multi-country [Internet]. World Health Organization; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON400/>
4. de Kleine RH, Lexmond WS, Buescher G, et al. Severe acute hepatitis and acute liver failure of unknown origin in children: a questionnaire-based study within 34 paediatric liver centres in 22 European countries and Israel, April 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200369.
5. World Health Organization. Laboratory testing for severe acute hepatitis of unknown aetiology in children: interim guidance, 17 June 2022 [Internet]. World Health Organization; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-unkhhep-laboratory-2022.1/>
6. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009;50:1043-50.
7. UK Health Security Agency. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing 4 [Internet]. UK Health Security Agency; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1094573/acute-hepatitis-technical-briefing-4.pdf/
8. Centers for Disease Control and Prevention. Technical report: acute hepatitis of unknown cause [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited Sep 16, 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncid/investigation/hepatitis-unknown-cause/technical-report.html/>
9. Morfopoulou, S., Buddle, S., Montaguth, OET, et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. *Nature* 2023. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w>.
10. Ho A, Orton R, Tayler R, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis. *Nature* 2023. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Weekly bulletin: communicable disease threats report: week 49, 4 - 10 December 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC%20Weekly%20Communicable%20Disease%20Threats%20Report%202022w49.pdf>
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe hepatitis of unknown origin in children surveillance bulletin [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [cited Mar 17, 2023]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis/joint-hepatitis-unknown-origin-children-surveillance-bulletin/>

간접흡연 노출률 추이, 2012-2021년

만 19세 이상 성인에서 현재 비흡연자의 간접흡연 노출률은 2021년 기준 가정 실내 3.6%, 직장 실내 9.2%, 공공장소 실내 7.5%였으며, 최근 10년간 지속 감소 추세를 보였다. 특히, 2021년에 공공장소 실내에서 간접흡연 노출률 감소가 뚜렷하여 직장 실내보다 공공장소 실내의 간접흡연 노출률이 더 낮아졌다(그림 1).

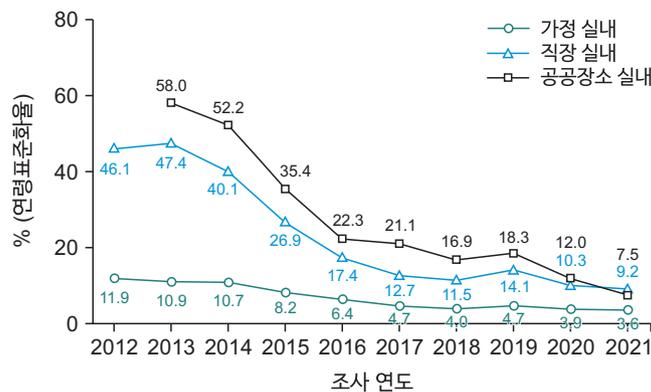


그림 1. 간접흡연 노출률 추이, 2012-2021년

*현재 비흡연자의 가정 실내 간접흡연 노출률: 현재 일반담배(궐련) 비흡연자(과거 일반담배(궐련) 흡연자 포함) 중 가정 실내에서 다른 사람이 피우는 담배 연기를 맡은 분율(2013년부터 '최근 7일 동안' 준거기간 포함, 2019년부터 기존 '담배'를 '일반담배(궐련)'로 용어 변경)

†현재 비흡연자의 직장 실내 간접흡연 노출률: 일을 하고 있는 현재 일반담배(궐련) 비흡연자(과거 일반담배(궐련) 흡연자 포함) 중 직장의 실내에서 다른 사람이 피우는 담배 연기를 맡은 분율(2013년부터 '최근 7일 동안' 준거기간 포함, 2019년부터 기존 '담배'를 '일반담배(궐련)'로 용어 변경)

‡현재 비흡연자의 공공장소 실내 간접흡연 노출률: 최근 7일 동안 현재 일반담배(궐련) 비흡연자(과거 일반담배(궐련) 흡연자 포함) 중 공공장소 실내에서 다른 사람이 피우는 담배 연기를 맡은 분율(2019년부터 기존 '담배'를 '일반담배(궐련)'로 용어 변경)

※그림 1에 제시된 통계치는 2005년 추계인구로 연령표준화

출처: 2021 국민건강통계, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

작성부서: 질병관리청 만성질환관리국 건강영양조사분석과

QuickStats

Trends in the Prevalence of Secondhand Smoke Exposure, 2012–2021

In 2021, the prevalence of indoor secondhand smoke exposure among adults aged ≥ 19 years was reported to be 3.6% at home, 9.2% in working areas, and 7.5% in public areas, showing an ongoing decrease since the last decade. In particular, the prevalence of indoor secondhand smoke exposure in public areas was significantly decreased and it was lower than indoor secondhand smoke exposure at working areas (Figure 1).

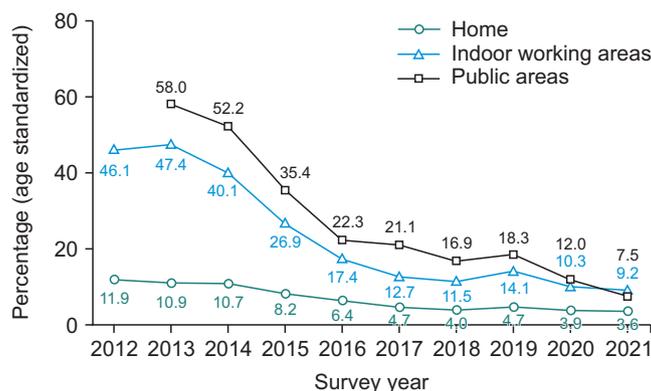


Figure 1. Trends in the prevalence of secondhand smoke exposure, 2012–2021

*Prevalence of indoor secondhand smoke exposure at home for current non-smokers: percentage of current non-smokers (including former smokers) being exposed to tobacco smoke caused by others at home (surveyed from 2013, exposure period ‘in the last 7 days’ was added)

†Prevalence of indoor secondhand smoke exposure at working areas for current non-smokers: percentage of current non-smokers with occupations (including former smokers) being exposed to tobacco smoke caused by others at working areas (surveyed from 2013, exposure period ‘in the last 7 days’ was added)

§Prevalence of indoor secondhand smoke exposure in public areas for current non-smokers: percentage of current non-smokers (including former smokers) being exposed to tobacco smoke caused by others in public areas in the last 7 days.

※The mean value of Figure 1 was calculated using the direct standardization method based on population projections in 2005 by Statistics Korea.

Source: Korea Health Statistics 2021, Korea National Health and Nutrition Examination Survey, <https://knhanes.kdca.go.kr/>

Reported by: Division of Health and Nutrition Survey and Analysis, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control, Korea Disease Control and Prevention Agency