

感染症発生動向調査による小児ウイルス性疾患の継続的調査研究

近藤玲子 吉田紀美 山下育孝 大瀬戸光明 浅井忠男 井上博雄

Continuous epidemiological surveillance of viral infections among children

Reiko KONDO, Kimi YOSHIDA, Yasutaka YAMASHITA, Mitsuaki OSETO
Tadao ASAI, Hiroo INOUYE

We have conducted longitudinal continuous surveillance of infectious agents of viral diseases among children. In 2001, 417 viruses (95 enteroviruses, 42 adenoviruses, 214 influenza viruses, 29 mumpsviruses, 23 RS viruses, 4 measlesviruses and 10 type 1 herpes simplex viruses) were isolated by cell culture method from 1267 specimens tested. And by electron microscopy (EM) and/or RT-PCR, 116 out of 324 fecal specimens tested were positive for diarrhea viruses; 74 (63.8%) were SRSV [52 Norwalk viruses (NV), 15 Sapporo viruses (SV) and 7 not typed], 29 (25.0%) were rotaviruses, 3 (2.6%) were astroviruses, and 10 (8.6%) were adenoviruses.

A large epidemic of Herpangina in summer, 2001, and mumps occurred throughout this year. Coxsackie virus A5 (CA5) were isolated as a dominant cause of the former epidemic of herpangina, while just a few CA4 and CA8 were isolated as other causes of the epidemic. A small epidemic of Hand Foot and Mouth disease (HFMD) was caused by mainly CA16 and a few enterovirus 71.

Influenza in 2000/01 and 2001/02 seasons were mixed epidemics of type AH1, type AH3 and type B. The main etiological agent for former season was type B and for later season was type AH3.

These information of the surveillance may contribute for the purpose of diagnosing diseases and promoting public health.

Keywords : surveillance, viral infection, Influenza, herpangina, mumps, gastroenteritis

はじめに

1999年4月の感染症法施行に伴い、感染症サーベイランス事業は感染症発生動向調査事業へと移行し、患者報告定点医療機関の増加により、県内の各種感染症発生動向を、県内6医療圏域ごとにより詳細に把握することが可能となった。また、各感染症の病原体診断は、実施要綱に基づく病原体検査指針に従って実施されることとなり、2001年1月からはインフルエンザ4、小児科8、基幹6、眼科2の医療機関が病原体定点として設定された。病原体検索の結果は、患者報告数による感染症の流行状況の裏付けとなる情報として、基幹感染症情報センターから2週間ごとに発行する「県感染症情報」の中で、患者情報と病原体情報の一元化を図るために活用されている。また、2002年度から、この情報は県のホームページ

にも掲載されることによって、医療や行政の関係者への情報提供のみならず、広く一般からのアクセスも可能となった。

長期的に継続してきた、サーベイランス事業の過去のデータや、全国および近県の状況等と、2001年のウイルス検索の結果を比較しながら、県内における小児ウイルス性疾患の流行状況を解析した。

材料と方法

1. 感染症発生状況

2001年1月から12月の間に、感染症発生動向調査事業の実実施要綱に基づき、各定点医療機関から基幹感染症情報センターへ報告された、患者情報を使用した。患者報告の定点医療機関は、インフルエンザ25、小児科39、基幹6、眼科7、STD11の計88定点である。

2. ウイルス検査

材料：定点医療機関等で採取された咽頭ぬぐい液，便，髄液等を用いた。これらの前処理および保存は前報¹⁾同様に行った。

方法：細胞培養法，哺乳マウスによるウイルス分離および電子顕微鏡法（EM）は既報^{2)~3)}に準じて行った。胃腸炎患者糞便からのウイルス検索は，EMと一部はRT-PCRを併用して行った。RT-PCRは，NV検出用としては，COGF/R系，またはCOGF/GSKR系プライマーセット⁴⁾による1stPCRを行った。SV検出には，カプシド領域を標的としたSV系⁵⁾プライマーを用いたnested PCRを行った。NVのPCR増幅産物は，ジゴキシゲニン標識プローブを用いて，ドットプロットハイブリダイゼーションで確認した。プローブ⁶⁾の標識には，DIG Oligonucleotide 3'-end Labeling Kit (Roche)を用いた。

結 果

1. 患者情報による感染症発生状況

ウイルス検索の可能な4類感染症のうち主な5疾患に

ついで、10年間（1992 - 2001年）の患者数の推移を図1に示した。また、規模の大小はあるものの毎年流行をみせる疾患と、例年に比較して患者数に増加の動きのみられた疾患について、2001年の患者報告数の概要を述べる。

インフルエンザ：2000 / 2001シーズンの流行は、2001年の第11週をピーク（定点あたり患者報告数23.1）として20週ごろまでの流行で、1993 / 94シーズンに次いで小規模な流行であった。2001 / 2002シーズンは、12月に入って患者報告はみられたものの患者報告数は23人と、年内は少数のまま推移した。2002年の第3週になって急増し始め、第8週をピーク（定点あたり患者数40.0）とする流行がみられた。シーズン中の患者数は12,079人で、前シーズンに続いて比較的小規模の流行であった。

手足口病：2001年第22週から徐々に患者報告数の増加がみられたが、急増することなく、第30週を中心とする低いブロードなピーク（定点あたり患者数2.0）を形成し、年間の患者報告数1,091人と、前年の2891人に比してかなり小規模の流行となった。しかし、患者報告は夏季を過ぎても少数ながら途絶えることなく、年末

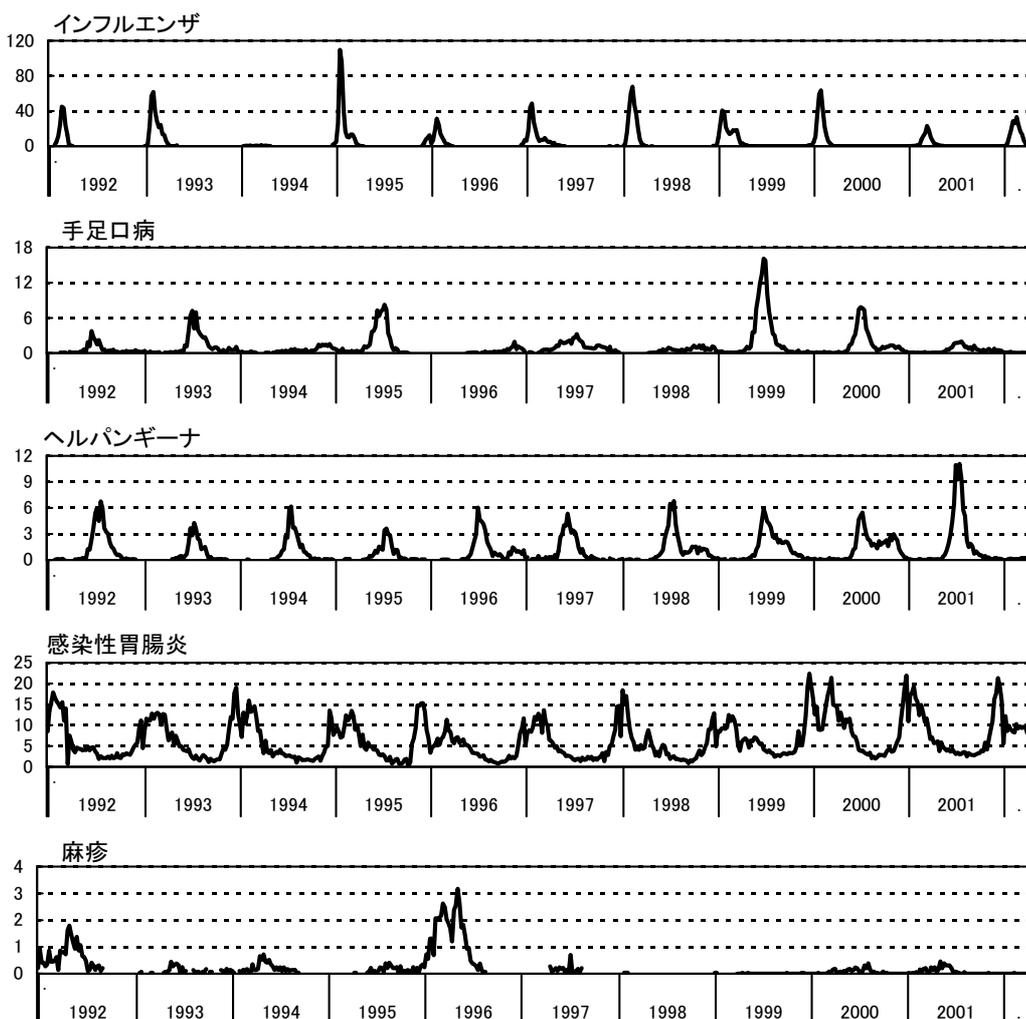


図1 疾患別定点あたり患者数の推移（1992 - 2001）

まで持続した。

ヘルパンギーナ：第20週から患者数の増加が始まり、急速にピークが立ち上がり第27、第28、第29、第30週で患者報告数(定点あたり)がそれぞれ11.0、9.3、11.1、9.3人と、過去10年間で最も高いピークを形成した。しかし、患者の減少も早く、第37には定点あたり約1.0人となった。少数の報告は年末まで続き、2001年の患者数は3,237人であった。

感染性胃腸炎：例年冬季に患者数が増加し、2峰性の大きなピークを形成する。2000/2001シーズンの第2のピークにあたる、2001年第4週には定点あたり患者数19.3となり、その後は徐々に減少しながら第12週ころまで流行した。2001/2002シーズンに入っては、2001年第46週から患者数が急増し始め、50週には定点あたり患者数21.3の高いピークを形成し、本年の患者数は16,277人と2000年に次ぐ大きい流行であった。

麻疹：2001年の定点報告患者数は、主に8週から25週の間には少数ながら継続的に報告がみられ、患者数は161

人であった。前年の134人からわずかながら増加傾向を示した。

流行性耳下腺炎：2000年は患者数は少なく、報告数は866人であった。2001年は、第1週から増加傾向となり、徐々に増えて年間の患者報告数は4,657人となった。12月の第51週をピーク(定点あたり患者数5.3人)とする、ほぼ1年間にわたっての流行となり、1991年以降最大の流行であった。

無菌性髄膜炎：基幹定点報告医療機関からの患者報告は18人で、前年の57人からは減少した。

2. ウイルス検出状況

分離培養によるウイルス検出：2001年の月別ウイルス検出状況を表1に、臨床診断名別のウイルス検出結果を表2に示した。1月から12月の間に、試料1267件について検査し、417株(32.9%)のウイルスを分離した。検出ウイルスは、CA群では5～8月に流行したヘルパンギーナの主な原因となったCA5型が20株、CA8型8株、CA4型7株が検出された。このうちCA5型4株、

表1 分離培養によるウイルス検出状況(2001年)

ウイルス型	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合計
コクサッキーウイルスA群	2型						1						1
	4型					1	4		1	1			7
	5型					2	8	9	1				20
	6型						1		2				3
	8型					1	4	2				1	8
	10型									1			1
	16型					1	6	3	2				12
コクサッキーウイルスB群	1型	1											1
	2型									1	3	2	6
	3型						5	4	1	5			15
	4型											2	2
	5型			1	1								2
エコーウイルス	11型	3	1	1									5
	16型									1		1	2
ポリオウイルス	1型				1	2							3
	2型				1	1				1			3
エンテロウイルス	71型					2	2						4
アデノウイルス	1型	1	2	1		1						1	6
	2型	3	3	3		1					1	3	14
	3型	2		3			3	8	2			1	19
	5型						1						1
	6型						1						1
11型											1	1	
ムンプスウイルス	2	1		2	5	2	3	4	3	1	3	3	29
RSウイルス	5	3			1		1		1		5	7	23
麻疹ウイルス		1		1	1	1							4
単純ヘルペスウイルス	1型	2	1	4				1	1	1			10
インフルエンザウイルス	Aソ連型	4	7	11	2								24
	A香港型	1	5	9	1	1							17
	B型		67	101	3	2							173
合計	23	92	134	10	16	30	35	22	10	11	13	21	417
検査数	95	215	270	35	77	79	96	75	66	77	94	88	1267

CA8型1株は哺乳マウスでのみ分離された。同時期に流行のみられた、手足口病の主要原因としてCA16型12株が、またエンテロウイルス71(EV71)型も4株と少数ながら検出され、うち1株は無菌性髄膜炎(AM)からの分離であった。CB群で多く検出されたのは、CB3型15株、CB2型6株で上気道炎、熱性疾患からほとんどであったが、AMからもそれぞれ1株、2株の検出がみられた。E11型、16型は気道感染症例からの検出がほとんどで、AMからの検出はE11型が1例みられた。アデノウイルス(Ad)では、7～9月の咽頭結膜熱患者増加時期に合わせて、Ad3型が多く検出され、ついでAd2型の気道感染、熱性疾患からの検出が多かった。AMからもAd3型、5型各1株が分離され、Ad11型1株は出血性膀胱炎からの検出であった。ムンプスウイルスは流行性耳下腺炎の流行と、それに伴うAMの増加

を背景に、年間を通じて29株が検出され、このうち、7株はAMからの分離であった。RSウイルスは例年どおり、冬季における下気道炎を主とした気道感染症からの検出が多く、23株が分離された。麻疹ウイルスは4株の検出があり、このうちの1株は1地域での小流行症例からの分離であった。単純ヘルペスウイルスは、季節を問わず多様な症例から10株検出された。

インフルエンザウイルス(Influ)は2000/2001シーズンには、B型173株を主流として、AH1型24株、AH3型17株を検出し、まれにみる3種類のウイルスの混合流行となった(前報⁷⁾に報告済)。2001/2002シーズンの週別患者報告数と、Influの検出状況を図2に示した。患者の急増に先立って、2002年第2週からAH1型、AH3型が分離され始め、患者増加とともに分離数も増加した。第4週にはB型も分離されて、昨シーズンに引き続

表2 臨床診断名別ウイルス検出結果(2001年)

ウイルス別	型別	インフルエンザ様	咽頭結膜熱	手足口病	ヘルパンギーナ	麻疹	流行性耳下腺炎	流行性角結膜炎	無菌性髄膜炎	下気道炎	上気道炎	熱性けいれん	かぜ症候群	不明熱	不明・記載なし	その他の診断名	合計
コクサッキーA	2										1						1
	4				4						3						7
	5	1			14						3			2			20
	6			1										1		1	3
	8				5						2			1			8
	10											1					1
	16			11												1	12
コクサッキーB	1													1			1
	2								1		5						6
	3	1							2		6			5		1	15
	4	1												1			2
	5	1												1			2
エコー	11								1		1			1			5
	16										1			1			2
ポリオ	1									1			1			1	3
	2									1	1					1	3
エンテロ	71			3				1									4
アデノ	1				1						2			2	1		6
	2	2									4			5	1	2	14
	3	1	9					1	1		2			3		2	19
	5								1								1
	6													1			1
	11															1*	0
ムンプス			1			13		7		2			6				29
RS		3							9	3			7		1		23
麻疹						4											4
単純ヘルペス	1	2						1		1			2	1	3		10
インフルエンザ	AH1	20									1			3			24
	AH3	14								1	1			1			17
	B	146								2	3			22			173
合計		194	9	16	24	4	13	2	14	14	42	1	1	66	3	13	416

* 出血性膀胱炎からの検出

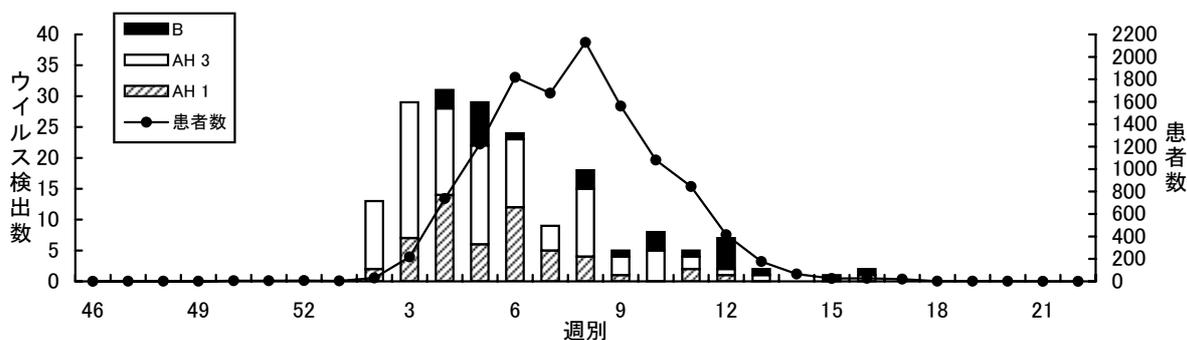


図2 週別の患者発生数とインフルエンザウイルス検出数の推移（2001 / 2002 シーズン）

表3 年齢別ウイルス検出状況

年齢別	コクサッキーA				コクサッキーB		エンテロ	アデノ		ムンプス	RS	麻疹
	4型	5型	8型	16型	2型	3型	71型	2型	3型			
1>				2	1		1	2	1		10	
1~2	3	9	5	3	1	5	2	6	6	3	10	2
3~4	2	7	2	5	3	4	1	4	4	12	1	
5~6	2	1		2	1	2		1	4	7	2	1
7≤		3	1			2		1	4	8		1
不明						2						
計	7	20	8	12	6	15	4	14	19	30	23	4

き3種類のウイルスによる混合流行となり、第13週まで続いた。2001 / 2002シーズン中の分離株はAH3型が102株と主流で、AH1型54株、B型27株であった。B型のうち、B / Johannesburg / 5 / 99(山形系統、ワクチン株)類似のもの2株、B / Akita / 27 / 01(Victoria系統)類似のもの25株であった。今シーズンには脳炎・脳症からの分離例はなかった。

比較的多く分離されたウイルスについてInfluを除き、年齢別の検出状況を表3に示した。CA群、CB群、EV71型、Ad2型は1-2才をピークに3-4歳までの年齢層が大半を占めていた。これらのうち、CA16、CB2、EV71、Ad2、Ad3型は1才未満の乳児からの分離もみられた。RSウイルスでは、約半数が乳児から、残り半数のほとんどが1-2才の年少幼児からの分離であった。Ad3型、ムンプス、麻疹は年少の幼児から学童期までの幅広い年齢層から検出された。

本年中のウイルス培養検査で、重感染例が5例認められた。すなわち、Influとの重感染はE11型、HSV-1型、CB5型、アデノ3型が各1例、CA5型とアデノ1型の重感染例が1例であった。

感染性胃腸炎患者便、324件のウイルス検索の結果を表4に示した。ロタ、アデノ、アストロウイルスはEMにより検出し、SRSVはEMとRT-PCRを併用して検出した例数を計上した。SRSVが最も多く74例(63.8%、NV52例、SV15例、未同定7例)が検出された。次の

でロタウイルスが29例(25.0%)が多く、アデノウイルス10例(8.6%)、アストロウイルス3例(2.6%)が検出された。各ウイルスの検出率の月別推移を図3に示した。ロタウイルスは、例年どおり、1-4月に検出された。本年はC群ロタウイルスは確認されなかった。SRSVは、10-12月に集中的にその大半が検出されたが、1、2月にもロタウイルスと混在して検出された。NVのうち、遺伝子型がG Iであったのは3例で、それ以外はG IIと判定され、G IとG IIの混合感染が2例認められた。また、SVとロタウイルス、SVとアストロウイルス、SVとNVの混合感染もそれぞれ1例ずつ認められた。検出ウイルスを年齢別にみたものを表5に示した。ロタウイルスは、2歳以下の乳幼児からの検出が多く、NV、SVでは乳幼児から学童児まで広い年齢層から検出される傾向がみられた。表6は胃腸炎患者便について、EMとRT-PCRを併用した192件の検査結果を比較したものである。EM(+)が39例、NV(+)が51例、SV(+)が15例であった。EM(-)でRT-PCR(+)ものは33例、EMのみ(+)でRT-PCR(-)ものは6例であった。

考 察

2001年の県内における、ウイルス感染症の特徴は、ヘルパンギーナのここ10年間で最も患者数の多い大規模な流行、ムンプスの大きな流行、インフルエンザのAH1、

表4 感染性胃腸炎ウイルス検出状況（2001年）

ウイルス別	月別												合計	検出割合 (%)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
ロタウイルス	5	12	9	3									29	25.0	
SRSV	NV	6	7		1		1			1	4	32	52	44.8	
	SV				1					4	4	6	15	13.0	
	NT		2		1	1				2		1	7	6.0	
アデノウイルス	2	3		1		1				3			10	8.6	
アストロウイルス				1								2	3	2.6	
合計	検出数	13	24	9	8	1	2	0	0	0	10	8	41	116	100
	検査数	27	37	24	15	24	25	21	16	22	22	36	55	324	

*NT: not typed

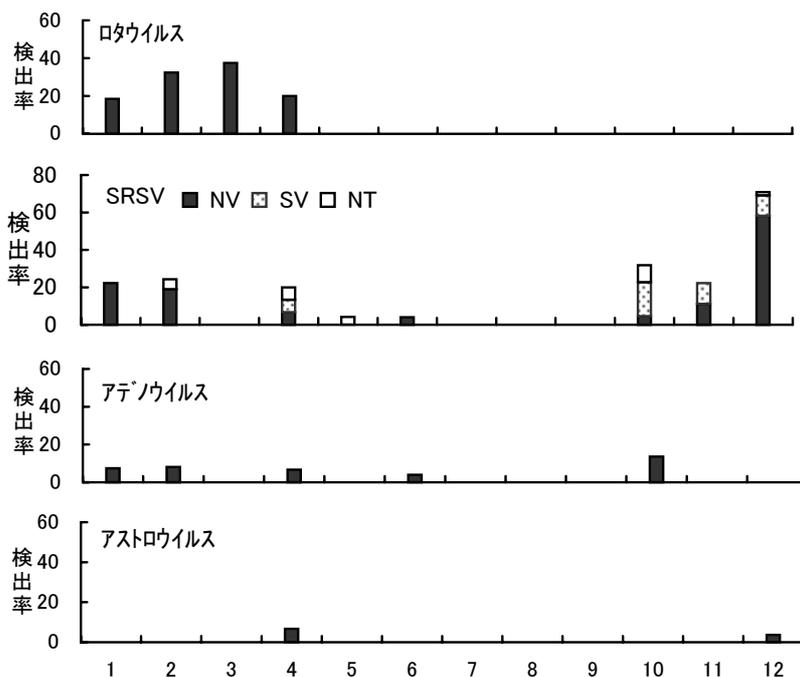


図3 感染性胃腸炎ウイルス検出率の月別推移

表5 胃腸炎における年齢別ウイルス検出状況

年齢別	ノーウォーク	サッポロ	ロタ	アデノ	アストロ
1>	6	4	4	3	
1~2	10	6	14	1	2
3~4	8	1	6	3	
5~6	11	3	3	2	
7≤	17	1	2		1
不明				1	
合計	52	15	29	10	3

表6 胃腸炎におけるEMとRT-PCR検査結果

EM	RT-PCR			計
	NV	SV	-	
(+)	25	8	6	39
(-)	26	7	120	153
計	51	15	126	192

AH3, B型の混合流行, 感染性胃腸炎の昨シーズンに次ぐ大流行と, Ad3型による咽頭結膜熱が例年になく多発したことであった。

エンテロウイルスは, 毎年夏季に流行するヘルパンギーナ, HFMD, AM, 気道感染症など多様な疾患の原因となり, 小児のウイルス性疾患の中でも, 重要な位置を占めている。ヘルパンギーナは, 毎年主要因となるCA群ウイルス型が, 交替して流行を繰り返すことが知られている。CA8型は, 県内では1978年に初めてヘルパンギーナから1株を分離⁸⁾し, 続いて1979, 1978両年に8株検出後は本年までみられなかったウイルスである。全国的にも, CA8型は過去に検出数の少ないウイルスであるが, 2001年には本県同様多くの報告⁹⁾があった。このCA8型に加え, CA5, CA4型の3種類のウイルスが, 県内の6医療圏内ではほぼ同時期の短期間に流行したことが, 患者数の急増と高い患者発生ピークを形成した要因と思われる。ムンプスの流行は, 1991年以降では1994-95年, 1997-98年に流行がみられたが, これらを凌ぐ大き

い流行となった（本報で別途報告）。

HFMD は、CA16 を主原因とした、かなり小規模な流行に止まったが、患者発生が夏季から秋まで遷延する傾向が、前年に続いてみられたことが特徴的であった。県内では、1999 年に CA16 が、2000 年には EV71 が大規模に流行¹⁰⁾していたため、本年の流行が小規模に終わったものと考えられた。全国的にも同様の傾向で、検出報告ウイルスは、約 75% が CA16 であった⁹⁾。本年は、EV71 の検出は 4 株と少数ではあったが、AM からの分離例がみられており、その抗原性等について慎重に監視を継続してゆく必要がある。AM からはこの他 CB 群、E11 型の検出がみられた。E11 型は前年に続いて冬季に分離され、エンテロウイルスの季節的消長に変化が生じており、このことは中四国の他県でも観察された¹¹⁾。また本年、県内では検出されなかったものの、E13 型の AM から分離例が、福島県¹²⁾を皮切りに相次いで報告¹³⁾されたことは、特筆すべきことであった。E13 型は 1982 年以来検出報告がなかったため、今後の動向を監視する必要がある。

インフルエンザは、2001 / 2002 シーズンの流行形態は前シーズン同様に、3 種類のウイルスの混合流行となったが、主流株が B 型から AH3 に替ったこと、B 型がワクチン株 B / Johannesburg / 5 / 99 (山形系統) とは抗原性の異なる、B / Akita / 27 / 01 (Victoria 系統) 類似株が主流であったことが相違点であった。国立感染症研究所の解析¹⁴⁾によると、国内の分離株は AH 1 型、AH 3 型ともにそれぞれのワクチン株である A / Newcaledonia / 20 / 99、A / Panama / 2007 / 99 に類似の株が流行の主流であったが、B 型では十数年振りに出現した Victoria 系統株が、検出株の約 90% を占め、残りの山形系統株もワクチン株とは抗原性に 4 倍 (HI 価) 程度の差が認められた。県内の分離株も、この解析にほぼ該当するものであった。一方で、A / H1N1 と A / H3N2 の遺伝子再集合体である、新ウイルス A / H1N2 型が世界的に広がりつつある¹⁵⁾中、本シーズンの 2 月、横浜市で国内初の A / H1N2 の分離例の報告¹⁶⁾があった。現在のところ抗原性の変異は認められていないが、インフルエンザのサーベイランスの重要性が改めて認識された。

冬季に流行する感染性胃腸炎の主要原因として、2001 年も NV、SV、ロタ、アデノ、アストロウイルスと多様なウイルスが検出された。中でも NV は年々検出率が向上し、例年検出数の最多を示していたロタウイルスを凌ぎ、小児下痢症の主要原因と捉えられるようになった。NV、SV の地域流行を確実に把握するために、EM と RT-PCR を併用した結果、より高率に NV が検出され、さらに SV の小流行¹⁷⁾が、昨年に引き続き確認された。現在使用のプライマーでは検出出来ない数症例については、今後に残された課題である。一方で、NV は散発性の胃腸炎のみならず、食中毒、学校・福祉施設などにおける

集団発生の原因としても重要で、食中毒の原因物質のなかで最も患者数の多いものとなった¹⁸⁾。NV 感染には食品、特に貝類のウイルス汚染が要因となる場合が多い。ここ数年、輸入貝類による NV、A 型肝炎ウイルスが原因の食中毒事例の報告¹⁹⁾²⁰⁾もあり、輸入食品の安全性確保のための調査²¹⁾もされている。地域流行の実態把握による感染防止と食品汚染の防止対策が、胃腸炎の集団発生の制御につながると考える。

ま と め

1. 2001 年に、定点医療機関等からの検体(咽頭ぬぐい液、髄液、糞便等)のウイルス検索を行い、1267 検体中 417 株 (32.9%) のウイルスを分離した。その主なものは、Influa214、CA 群 52、CB 群 26、アデノ 42、ムンプス 29、RS 23、Echo 7 株であった。また、胃腸炎糞便 324 検体中 116 例 (35.8%) から下痢症ウイルスを検出した。
2. 夏季に大きな流行がみられたヘルパンギーナは、CA5 型を主流とした CA8 型および CA4 型の混合流行であった。CA16 を主原因とする HFMD は小流行に止まった。
3. 感染性胃腸炎から検出したウイルスは SRSV74 例 (63.8%)、Rota29 例 (25.0%)、Adeno10 例 (8.6%)、Astro 3 例 (2.6%) であったが、SRSV のうち SV が 15 例 (13.0%) 検出され、昨年に続いて散発的な地域流行が確認された。
4. 2001 / 2002 シーズンのインフルエンザは、AH3 を主流とした、AH1、B 型の 3 種類のウイルスの混合流行で、これらの抗原性は A 型はそれぞれのワクチン株と類似であったが、B 型では Victoria 系統に入るものが多く、ワクチン株に類似の株は少数であった。

文 献

- 1) 近藤玲子ほか：愛媛衛環研年報，3，10-16(2000)
- 2) 大瀬戸光明ほか：愛媛衛研年報，39，27-32(1978)
- 3) 大瀬戸光明ほか：愛媛衛研年報，43，11-16(1982)
- 4) 厚生労働省医薬局食品保健部監視安全課長通知：平成 13 年 11 月 16 日付，食監発第 267 号
- 5) Okada, M. et al. : Arch. Virol. Jul. 147, 7, 1445 - 1451 (2002)
- 6) 景山 努ほか：Vita, 18, 42 - 49 (2001)
- 7) 山下育孝ほか：愛媛衛環研年報，3，17 - 22(2000)
- 8) 高見俊才ほか：愛媛衛研年報，40，29 - 32(1979)
- 9) 国立感染症研究所感染症情報センター：IASR ウイルス検出状況グラフ (2002.12.24. 現在)
- 10) 吉田紀美ほか：愛媛衛環研年報，3，23 - 29(2000)
- 11) 大瀬戸光明ほか：第 72 回日本感染症学会西日本地方総会，大分市 (2002)
- 12) 菅野正彦ほか：病原微生物検出情報，22，12，9 - 10 (2001)

- 13) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報，23, 8, 1－2 (2002)
- 14) 国立感染症研究所ウイルス第三部第二室・WHO インフルエンザ協力センター：病原微生物検出情報，23, 11, 9－17 (2002)
- 15) WHO：WER, 77, 10, 77 (2002)
- 16) 川上千春ほか：病原微生物検出情報，23, 8, 6－7 (2002)
- 17) 大瀬戸光明ほか：愛媛衛環研年報，3, 5－9(2000)
- 18) 西尾 治ほか：第43回日本臨床ウイルス学会，秋田市 (2002)
- 19) 新川奈緒美ほか：病原微生物検出情報，22, 9, 12－13 (2001)
- 20) 貞升健志ほか：病原微生物検出情報，23, 11, 3(2002)
- 21) 西尾 治ほか：病原微生物検出情報，23, 11, 4－5 (2002)