

別紙 4

同意書

〇〇〇〇赤十字血液センター所長 殿

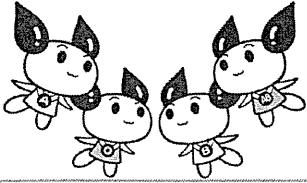
私は、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国内自給に必要な原料血漿収集のための B 型肝炎ワクチン接種プログラムに関して十分な説明を受け、その意義と目的を理解いたしました。

私はこの目的の為に下記の協力を行うことに同意します。

- ① B 型肝炎ワクチンの接種を受けること（ただし、前回接種から 1 年以上経過後）
- ② B 型肝炎ワクチンの接種 4 週間後から 2 カ月以内に、日本赤十字社血液センターにて血漿成分献血に参加すること
- ③ スクリーニング検査で十分な抗 HBs 抗体価が確認された場合には、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤用原料血漿として使用されること
- ④ スクリーニング検査で十分な抗 HBs 抗体価が確認されなかった場合には、一般の分画原料血漿として使用されること
- ⑤ 献血血漿が抗 HBs 人免疫グロブリン製剤用原料血漿に使用された際には、HBIG ドナーとして日本赤十字社に登録されること
- ⑥ HBs 抗体価が下がった際には前回接種より 1 年以降に再度 HB ワクチン接種を受け、継続的に抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国内自給へ協力すること
- ⑦ B 型肝炎ワクチン接種にかかる経費(当該ワクチン、注射・診療諸費用)は全て無料であること
- ⑧ B 型肝炎ワクチン接種および採血に起因する健康被害が発生した場合には、無償で救済が受けられること
- ⑨ 献血は自発的、無償で行われること

本人署名欄

平成 年 月 日



— お願い —

HBIG 用原料血漿確保における B型肝炎ワクチン接種プログラムの必要性について

背景 現状

- ・「抗HBs免疫グロブリン(HBIG)」製剤の用途は、①垂直母子感染の予防、②HBV血液針刺事故の発症予防、③肝移植時B型肝炎の再発抑制、です。
- ・しかし、残念ながら一般の献血から自然に確保できる率はごく僅かで、現在、その原料となる血液は、97%以上が輸入に頼っている状況です。

方針

- ・H15年に施行された「血液法」において、血液製剤が国内で安定的に供給されるために「国内自給化の推進」が定められました。
- ・また、H20年に改正された同法の基本方針には「特殊免疫グロブリン(HBIGを含みます。)の国内自給化の方策を具体的に検討して行く必要がある。」旨が明記されました。

今回の お願い

- ・そこで、欧米諸国においては既に実績のある方法があり、ワクチンを積極的に付与して、その方々から原料となる血液を確保して行こうというものです。
- ・この方法では、ワクチン接種によって抗体をお持ちの方が、より高い効果(抗体を産生する)があることが研究的にわかっています。
- ・従いまして、今回、貴施設でB型肝炎ウイルスの針刺し事故感染予防用のB型肝炎ワクチンを接種した40歳以下の方に、成分献血(血漿・血小板)をお願いいたします。
- ・なお、献血時検査結果で一定以上の高い抗体価をお持ちの方については、改めて本プログラムのご参加のお願いさせていただくことを予定しています。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
八橋 弘, 矢野公士.	わが国の予防接種 -現状から未来を展望する-, B型肝炎ワクチン	臨床とウイルス	38(5)	421-426	2010

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

B 型肝炎ワクチン

八橋 弘, 矢野 公士 国立病院機構 長崎医療センター 治療研究部

1. B 型肝炎とは

B 型肝炎は、その感染様式により、一過性感染と持続感染 (HBV キャリア) の 2 つに分かれる。HBV キャリアとは、HBs 抗原が 6 ヶ月間以上持続陽性例をいう。一過性感染例では急性肝炎として発症し、1~2% の例では劇症化して死亡する例がみられるが、残りの大多数の例では一過性感染として経過して治癒し終生免疫が成立する。これに反し、HBV キャリアは、長期的には慢性肝炎、肝硬変、肝癌への進展の可能性を有する重大な感染となる。

HBV キャリアの感染経路は、垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる母子感染であり、HBe 抗原陽性の母親からの出産時に感染が成立し、その約 90% がキャリア化するとされている^{1,2)}。一方、免疫応答が不十分な乳幼児期の HBV 感染例 (水平感染) では、容易に HBV キャリア化する。HBV キャリア化の成立年齢に関する調査では、3 歳以下では約 80%、4 歳から 10 歳までの感染では約 30% がキャリア化すると報告されている³⁾。

成人水平感染例、いわゆる成人期の B 型肝炎例でのキャリア化率は、従来、わが国では腎不全や免疫不全などの特殊な状況を除き稀であり 1% 以下と考えられてきた。しかし近年、HBV 感染のグローバル化や HBV 感染経路の多様化を反映して、2000 年以後、本来わが国には存在しない欧米型の B 型肝炎急性肝炎、すなわち

HBV 遺伝子型が Ae タイプの B 型肝炎急性発生事例が急増し問題となっている⁴⁾。国内で感染が成立した HBV 遺伝子型 A タイプの B 型肝炎急性肝炎例も、欧米での成人水平感染例でのキャリア化率と同様、約 10% が慢性化してキャリア化し、HBV 遺伝子型 A タイプの臨床的特徴と考えられるようになった。

世界における HBV キャリアの頻度は、欧米では人口の 0.1% 前後にすぎないのに対し、アジア、アフリカ諸国では 3~10% と高率である。わが国の HBV キャリア率は 1.0~1.5% の範囲であり、その総数は約 130 万人程度と推定されている。

2. HBV 感染リスクと感染予防対象者

HBV 感染予防対象者とは、今まで HBV に暴露されず、今後感染する可能性のある者である。具体的には HBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陰性者が対象となる。したがって、HBV 感染のいずれのマーカーが陽性の場合、対象から外してよい。

また B 型肝炎ウイルスは、肝細胞で増殖し血液を循環することより、血液が感染源となる。輸血、医療事故による針汚染、性交渉による感染で高頻度に B 型肝炎感染が生じる。よって、これらの汚染源との接触の機会が多い者が HBV 感染のハイリスクグループとなる。一般に、HBV キャリアを配偶者とする者、HBV キャリアと同居する者が、最も HBV 感染のリスク

Hepatitis B vaccine

Hiroshi YATSUHASHI, Koji YANO, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center

別刷請求先：八橋 弘 〒856-0835 長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1 国立病院機構 長崎医療センター
臨床研究センター 治療研究部

Tel : 0957-52-3121 Fax : 0957-53-6675

の高いグループと考えられている。HBe 抗原陽性のキャリアの配偶者は、結婚5年以内に90%以上に一過性感染が成立し、HBs 抗体が陽性となると報告されている⁵⁾。

次に、医師、看護婦、検査技師などの医療従事者が、第2のハイリスクグループである。HBe 抗原陽性血液には、HBV-DNA 量として5.0 log copies/ml 以上の多くのウイルス量が含まれるために、感染力が強く、HBe 抗原陽性血液が付着した注射針を介した汚染事故では、約22~31%の確率で感染が成立、肝炎が発症すると報告されている⁶⁾。一方、HBe 抗原陰性HBV キャリアでは、通常HBV-DNA 量として4.0 log copies/ml 以下のウイルス量を示すものが大多数であり、HBe 抗原陽性血液に比してウイルス量が少ないため、感染後に肝炎が発症する確率は、1~6%と一般的に低い⁶⁾。最近、B型慢性肝炎の自然経過に関して、HBe 抗原陰性にもかかわらずHBV 増殖が活発なHBe 抗原陰性慢性肝炎 (reactivation) という疾患の概念が確立した⁷⁾。このHBe 抗原陰性慢性肝炎患者では、肝細胞傷害性の強いHBV 遺伝子の変異 (Pre-core, Core promototer 領域) を伴っており、針刺し事故などで本変異ウイルスでの感染が成立した場合には、重症化、劇症化の確率が5~6倍高いことが確認されている⁸⁾。入院加療を必要とするHBe 抗原陰性のB型慢性肝炎、肝硬変、肝癌患者の多くは、高頻度にPrecore, Core promototer 領域の遺伝子変異をともなっている。また抗ウイルス薬を内服していない本疾患患者ではウイルス量が多いことから針刺し事故での感染リスクも高く、かつ重症化劇症化しやすいと考えられ、最大限の注意を要する。現在では、HBs 抗原陽性患者の血液での針刺し事故後は、HBe 抗原の有無に関係なく同様の対応をおこなう。

第3のハイリスクグループは、消防士、救命救急職員、警察官など、職業上、感染血液に暴露される可能性の高い職種および長期に集団生活をおこなう施設入所者などである。

3. HBV 感染予防の実際

HBV 感染予防は、受動免疫によるHB 免疫グロブリン (HBIG) の投与と能動免疫による

HB ワクチンの投与のふたつからなる。HBIG、HB ワクチンの使い分けは、期待しうる予防効果出現までの時間による。HBV の感染の機会を受けた場合は速やかHBIG を投与し、HBV が肝臓に着床し増殖する前にHBIG に含まれるHBs 抗体によってHBV を中和排除させる。HBIG は、HBV 感染に暴露後72時間まで有効と記載されているも、24時間以内しかも可能な限り早期に投与した方が感染防御効果は高い。ただしHBIG は受動免疫法であるため、その効果は一過性であり、数ヶ月しか持続しない。一方、HB ワクチンは、個体の免疫応答を刺激し、HBs 抗体を産生させ能動免疫状態とし、HB ウイルス感染を防御する方法である。HB ワクチンにより得られたHBs 抗体は、通常、3、4年間は陽性となる。仮にHBs 抗体が陰性化してもワクチンによる能動免疫は、少なくとも10年から15年間、持続すると考えられている。

HB ワクチンは成人においては、遺伝子組替えワクチン1バイアル9.5ml(10 μ g) を筋肉内または皮下へ接種する。10歳以下の小児には、新生児を含め半量の0.25ml を投与する。筋肉内接種の方が皮下接種に比してよりよいHBs 抗体価が得られている。通常は、初回、1ヶ月後、6ヶ月後の3回投与をおこなう。2回のワクチン接種のみで接種者の約50~60%にHBs 抗体の陽転化が認められるも、概してその抗体価は低く、3回目接種のBooster 効果によってより高いHBs 抗体価が得られる⁹⁾。HBs 抗体価と感染防御能との関係は厳密には確認されていないが、リンパ球に対して十分な抗原刺激を与える観点からも、3回目のHB ワクチン接種は省略できないものと考えられる。

HB ワクチンの効果は、3回接種後の1ヶ月目、つまり初回接種より7ヶ月目のHBs 抗体価で判定する。HBs 抗体10mIU/ml 以上を示した場合を陽性と判定する。現在、市販されている遺伝子組替えワクチンを3回投与した場合、接種者の91~96%においてHBs 抗体の陽転化が認められる。性差、年齢になどの背景因子によりHB ワクチンの反応性を検討すると、HBs 抗体陽転率、HBs 抗体価とも、男性よりも女性、高齢者よりも若年者において良好である⁹⁾。

3回のHB ワクチン投与後もHBs 抗体が

10mIU/ml 未満の者では追加接種を試みる。3回接種後の抗体価が5mIU/ml以上の値を示した例では、HB ワクチンにリンパ球が反応していると考えられ、4回目のHB ワクチン接種で高力価の抗体価を得ることが多いも、それ以下の抗体価を示した場合には追加接種をおこなってもHBs抗体の陽転化は得られにくいことが多い。4回目のHB ワクチンの追加接種をおこなった場合に、10mIU/ml以上のHBs抗体価獲得の確率は30%前後である。

4. HB ワクチンの副作用

HB ワクチンの臨床試験の際の副作用調査によると、接種部位の局所の反応の主なものとして、疼痛2.3%、掻痒感2.6%、全身反応として倦怠感5.1%、その他の副作用として、めまい、ふらつき0.1%吐き気、嘔吐0.2%、腕がだるい0.2%、腕が上がらない0.1%と報告されている。いずれも一過性で重篤なものは報告されていない。一時期、HB ワクチン投与と脱毛、HB ワクチン投与と多発性硬化症との関係が議論されたが、現在では両者間の因果関係はともに否定されている。

5. HB ワクチンの追加接種について

欧米では、HB ワクチンを3回接種し抗体陽性を確認できた者では、HBs抗体が陰性化しても15年以上にわたって感染防除能は持続すると考えられ、HB ワクチンの追加接種も、そのための血液検査も必要ないとする意見が大勢を占めている^{6,10)}。2005年、1212例の小児、446例の成人でのHB ワクチン投与後10年以上の経過観察例についてのイタリアからの報告では、うち小児で36%、成人例で11%にHBs抗体価が10mIU/ml未満まで低下するも、HBc抗体の陽転化は小児で1例、成人例で4例に留まり、HBs抗原陽性化、HBV-DNA陽性化は1例も認められなかったという。またHBs抗体陰性化例においても、1回の追加ワクチン投与で良好なHBs抗体が獲得されることから10年以上にわたって、HB ワクチンの感染防御能は持続すると報告している¹¹⁾。

一方、わが国では、HBs抗体として10mIU/ml以上の抗体価を常に保つ必要があり、抗体

陰性化例では直ちに追加接種が必要であるという意見が多く、世界のコンセンサスとは乖離がみられる。よって医療従事者に対してHB ワクチンの追加接種のための血液検査、HB ワクチンの追加投与を随時おこなっている医療機関が日本では多い。しかし、実際の医療現場では、HB ワクチン未接種者が種々の事情によりゼロにはならないことがむしろ問題であり、日ごろから全職員に対してHBV感染リスクとHB ワクチン投与の必要性を十分に理解させ徹底させることが大切である。

6. HBV 針刺し事故後の対応

医療従事者は肝炎ウイルス感染者の血液に触れることが多いため、あらかじめ、B型肝炎ワクチンを接種し、感染防御に有効な抗体価を獲得しておくべきである。血液暴露事故は、その発生を極力抑えることがまず肝要である。その根底には、感染症の可能性のある患者体液に汚染された器具に限らず、すべての患者は感染性があるかもしれないと考えて対応しておくという標準予防策（スタンダードプリコーション）の認識がきわめて重要である。それでも、その発生を100%なくすことが困難であり、各医療機関で発生時の対応策を検討しておく必要がある。もっとも多い血液暴露の機会はいわゆる「針刺し」事故である。この場合、HIVで約0.3%、HCVで約3%、HBVで約30%の感染の危険性があるといわれている。感染源患者の病原体陽性ないし陰性にかかわらず、血液または体液に接触した部位（創部もしくは皮膚）は直ちに流水で十分に洗浄する。

次に、汚染の元となった患者の感染状態（HBs抗原およびHCV抗体、場合によってはHIV抗原・抗体）を評価する。針がどの患者に使われたかはっきりしない場合（廃棄物の処理中に発生した事故）もしばしば経験されるが、その場合の対応は、感染のリスクに応じて状況により判断するほかない。いずれにしても、事故の事実を記録として残す必要がある。

HBVに対しては、直ちに被災者の免疫状態を確認する。すなわちHBs抗原、HBs抗体を測定し、この時点でHBs抗原陽性であればHBVキャリアと判断し、その後の処置は必要

ない。ワクチン既接種者のうち、HBs抗体10mIU/ml以上の反応が得られているワクチン反応者は無処置で差し支えない。ワクチン未接種者、ないしワクチン無反応者に対しては、すみやかに高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(HBIG)を1,000~2,000単位筋注し、その後、HBワクチンのシリーズ開始(HBIGと同時、その1ヶ月後、6ヶ月後にそれぞれ10 μ g筋注。)によりB型肝炎の発症を防止する必要がある。

血液暴露事故後は1~2ヶ月おきに6ヶ月間は肝機能、ウイルスマーカーを経過観察する。

7. わが国のB型肝炎予防対策の問題点と今後の展望

25年以上前からはじまったHBワクチンによる個々のHBV感染予防効果は医学的にはほぼ確立しているも、公衆衛生学なHBV感染予防法、予防効果に関して、わが国と諸外国とは大きく異なっている。それは、selected vaccinationか、universal vaccinationの問題である¹²⁾。

台湾、韓国、中国などHBVキャリア率が元々高い国々では、わが国のような母子感染予防や医療従事者などを対象とするハイリスク者に

絞った selected vaccinationではなく、全出生児に対してスクリーニング無しでHBワクチンを投与するいわゆる universal vaccinationが行われてきた。これはHBVキャリアが多いことのみならず、HBIGあるいはスクリーニングに要する費用が高額であることにもよる¹²⁾。universal vaccinationの効果は接種対象となる小児のHBV感染を防ぐだけでなく小児から大人への感染を防ぐ効果も期待できる。また、台湾では、小児のHBs抗原陽性率の低下だけでなく、若年HBV関連肝癌症例の発生数が有意に減少したことが確認されている¹³⁻¹⁵⁾。

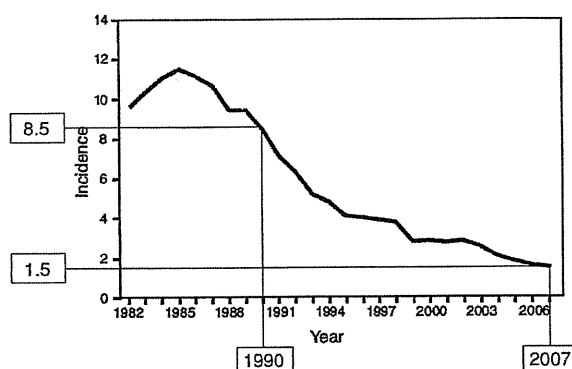


図1 米国でのB型急性肝炎の発生率 (文献18から引用、一部作図)

Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009

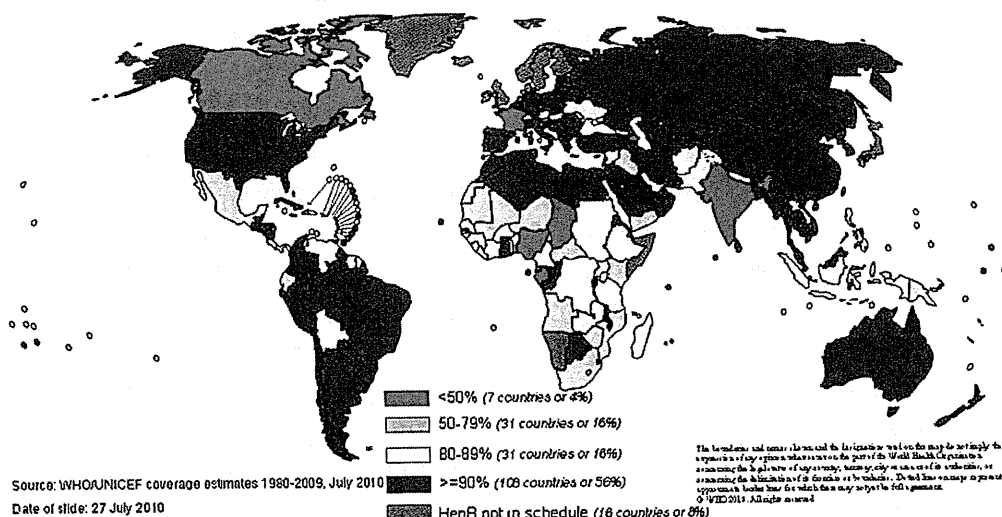


図2 ユニバーサルワクチネーション導入国 (文献18から引用)

一方、米国では1982年からハイリスク群に対するHBワクチン接種とキャリア妊婦からの垂直感染予防(selected vaccination)が実施されたが、1991年より全出生児に対するワクチン接種(universal vaccination)が開始され、1995年から11~12歳児にも接種開始、1999年から19歳以下の全員に対する接種が開始された¹⁶⁾。その結果、米国では10万人あたりのB型急性肝炎の発生率は1990年には8.5であったが、1991年からのuniversal vaccinationが導入されて以後、2007年には1.5までに低下し、85%のB型急性肝炎発生率の抑制効果がえられたことが報告されている(図1)¹⁷⁾。

地域別 universal vaccination 導入の状況(2009年)を図2に示す¹⁸⁾。WHO加盟地域の92%の国々が、B型肝炎ワクチンを定期接種に組み込み、3回接種実施率は70%に達する。selected vaccinationは、日本、イギリス、北欧などの数カ国、WHO加盟国の8%にとどまり、世界の趨勢はuniversal vaccinationとなっている。またわが国では母子感染予防を主体としたselected vaccination導入により25歳以下の若年でのHBVキャリア率は減少したものの¹⁹⁾、父子感染によるHBV感染も報告され²⁰⁾、またB型急性肝炎の発生率に関しても米国とは異なり、国立病院機構での調査では、10年前に比して増加傾向にある²¹⁾。

今後、日本のHBV感染対策として、現在のselected vaccinationを継続してゆくのか、universal vaccinationに変更するのか、公衆衛生学的見地、医療経済的な見地からも、現在専門家の中での議論が継続されている。

参考文献

- 1) Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y : e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294(14) : 746-749, 1976
- 2) Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W : The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105 : 94-98, 1977
- 3) 福田信臣, 小島峯雄, 足立信幸, 亀谷正明, 清水 勝, 宇土一道, 高橋善弥太, 真弓 忠 : 乳幼児におけるHBウイルスcarrier成立年齢について. *肝臓* 19 : 936-941, 1978
- 4) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M : Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatology* 36(2) : 107-114, 2006
- 5) 足立信幸, 亀谷正明, 宇土一道, 清水 勝, 高橋善弥, 小島峯雄, 福田信臣, 真弓 忠 : HBウイルスの家族内感染について—HBe抗原, HBe抗体よりみだ配偶者感染について—: *肝臓* 19 : 1122-1125, 1978
- 6) CDC. MMWR. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. June 29, 2001, 50(No.RR-11) : 1-54, 2001
- 7) 八橋 弘, 長岡進矢, 阿比留正剛 : HBVの自然経過と治療方針について. *日本消化器病学会雑誌* 104(10) : 1450-1458, 2007
- 8) Aritomi T, Yatsushashi H, Fujino T, Yamasaki K, Inoue O, Koga M, Kato Y, Yano M : Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 13(11) : 1125-1132, 1998
- 9) 八橋 弘, 矢野右人 : HBワクチン, *総合臨床* 39(7) : 1868-1874, 1990
- 10) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity : Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B. *Lancet* 355 : 561-565, 2000
- 11) Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffolini T, Mele A ; Study Group : Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster : an Italian multicentre

- study. *Lancet* 366 : 1379-1384, 2005
- 12) 矢野右人 : 日本におけるHBワクチン対策の現状と問題点, *肝臓* 44(2)54-57.2003
 - 13) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS : "Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group." *N Eng J Med.* 336(26) : 1906-7, 1997
 - 14) Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Hsu HM, Chen HL, Hsu HY, Chen DS ; Taiwan Childhood Hepatoma Study Group : Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 284(23) : 3040-2, 2000
 - 15) Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, Chu HC, Wu TC, Yang SS, Kuo HS, Chen DS ; Taiwan Hepatoma Study Group : Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees : A 20-Year Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 101(19) : 1348-55.2009
 - 16) International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008 ; Meeting Report, 2009
 - 17) Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis — United States, 2007. *MMWR Surveillance Summaries* 58(SS03) : 1-27, 2009
 - 18) World Health Organization
http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html
 - 19) Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfusion Medicine* 19 : 172-179, 2009
 - 20) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Kudo N, Fujisawa T : Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatol Res* 39(6) : 569-76, 2009
 - 21) 八橋 弘, 石橋大海, 矢野公士他. 本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究. 国立病院機構共同臨床研究 ; 平成21年度研究報告書, 2009, pp.1-9

