

小兒結核「アレルギー」の研究

(第一報)

東京慈惠會醫科大學小兒科教室(主任 高橋次郎教授)

鈴木庄三郎

第1節 B.C.G.皮内接種による小兒 「アレルギー」測定

1. 緒言

結核菌の感染の有無を決定する方法として、今日廣く「ツベルクリン」液が用いられているが、臨牀的に「ツ」液の缺點として考えられることは、第一は力價の一定しないことで、その製造法の性質上力價が一定せず、製品により可成りの動搖をきたす。第二は非特異性反應ということで、「ツ」には培養基成分に基く非特異性反應があり、然も鋭敏度を高めようとして濃厚液を用いれば、益々之が多くなつてくる。第三に「ツ」は、半抗原(Hapten)であると考えられているから、之によつて結核「アレルギー」の全部は探知出来ない譯である。

以上の理由により、「ツ」反應陰性者の中には、可成りの数の結核感染者が見逃されており、陽性者の中にも、或る程度の未感染者もいる譯である。之に對して、完全抗原(Vollallergen)たる生菌 B.C.G. を用いて、所謂コツホ氏現象を検査することは、「ツ」反應に比較して、一層特異的且つ鋭敏に反應の起る可能性がある。又菌量を直接に秤つて製作したものであるから、その濃度(力價)は可成り一定したものと考えられるし、培養基成分に基く非特異性反應も、「ツ」液より少い譯である。それ故、B.C.G. を用いてのコツホ氏現象の検査は、「ツ」反應によつて窺い知ることの出来ない、結核「アレルギー」の状態を知ることが出来るし、又之を以て、「ツ」液の代用をすることが出来るかと考えられる。斯様な想定の下に、成人に就て「ツ」反應と B.C.G. によるコツホ氏現象とを比較した報告が、武田⁽¹⁾(勝)氏、笹元⁽²⁾氏等によつてなされているが、小兒に就ての報告は聞かぬ故に、

小兒に就て B.C.G. によるコツホ氏現象の検査を行つたので、此處に報告して諸家の御批判を仰ぎたいと思う。

2. 實驗方法

検査した 262 例は凡て満 10 歳以下の小兒で、我が教室の外來及び入院患者である。

「ツ」反應としては傳研製 2000 倍液(0.5%石炭酸加滅菌生理的食鹽水稀釋液) 0.1c.c. B.C.G. 液として財團法人結核豫防會結核研究所製 B.C.G. (1 c.c. 中菌量 0.4mg 含有) 0.01c.c. を皮内注射して兩者の發赤の大きさを主として計測した。

小兒の皮内注射を正確に行う事は成人に比し難かしく、注射筒の目盛を以てするより寧ろ注射部位に生ずる圓形の貧血性丘疹を目標とする方が良く、「ツ」液の 0.1c.c. 注入により 8—9m.m. の丘疹を生ずるが、B.C.G. 0.01c.c. の注射量は目安が 2—3m.m. となる。之により全く正確とはいえないが略々一定量の B.C.G. 液を注射したと思う。その菌量は 0.004mg に相當する。

結核の判定は 48 時間後とし、判定の規準として、「ツ」液は一般と同様に發赤の大きさ 0—4m.m. 陰性、5—9m.m. 疑陽性、10m.m. 以上を陽性とした。

3. 検査成績

兩反應の鋭敏度を比較する爲發赤の相關表を作成して見ると第 1 表の様になる。コツホ氏現象の發赤の陽性限界度を「ツ」反應と同じく 10m.m. とする時はコツホ氏現象の陽性率は 32.4%(262 例中 85 例)となる。「ツ」反應の陽性率は 30.5%(262 例中 80 例)でコツホ氏現象の方が大であるが差は僅少で且つ相關係數 r は 0.7266 ± 0.0291 で良く相關するので鋭敏度は大體一致する。それ

第1表 生菌 B.C.G. によるコッホ氏現象
と2000倍「ツ」反応との發赤比較

ツ ベ ル リ ン	B. C. G.										合 計	
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	以 上		
0~4	109	26	3	3	1						142	182
5~9	8	21	8	3							40	
10~15		4	18	4	7	1					34	80 (30.5%)
15~20	3	4	5	7	3	2	1				25	
20~25	1			1	4		1				7	
25~30			1	2				1			4	
30~35			1				2				3	
35~40						1					1	
40以上		1						1	3	1	6	
合 計	121	56	36	18	17	4	5	3	2		262	
	177		85(32.4%)									

故 B.C.G. 液は「ツ」液の代用とする事が出来る。

4. 考 察

結核菌感染の有無を決定する方法として従来「ツ」反応が用いられていたが、「ツ・アレルギー」が結核「アレルギー」の全體を示すものでない事が⁽³⁾提唱せられ、「ツ」の活性因子に関する Seibert の⁽⁴⁾P.P.D. (Purified Protein Derivative) 戸田氏の P.S.S. の研究があるが、夫等を以てしても猶結核「アレルギー」の全體を示す事は出来ないといわれ⁽⁵⁾ている。柳澤氏、東辻氏等は結核動物に B.C.G. を接種して、其の局所の變化即ちコッホ氏現象を基として結核「アレルギー」を研究した。一方「ツ」は半抗原 (Hapten) と考えられ、生菌 B.C.G. は完全抗原 (Vollallergen) なるを以て結核「アレルギー」を知るにはコッホ氏現象を以てする方が妥當である。之を人體に行つた諸家の成績によると、接種局所に膿瘍を形成する事があるが、大體2ヶ月以内に治癒して一過性の發熱以外病竈及び一般状態に悪影響を及ぼさず且つ「ツ」反應陽性者に接種しても之が爲に活動性結核を誘致する事はないといふ。私も結核既感染者 (發病を含む) に B.C.G.

0.004mg 接種により、時に膿瘍、小潰瘍形成の爲に多少の疼痛を訴える者ある程度で、之が爲に發熱、其の他全身症状を呈したり活動結核の悪化を來した者は無かつた。尙局所變化として接種後1~3週間から膿瘍・潰瘍の形成される事があるが、大多數に於て8週頃迄には特別の處置を施す事なく治癒した。猶局所の膿瘍小潰瘍形成は一面から考えればコッホ氏現象の重要因子で、其の發現は結核既感染者たる事を證明する最も特異的の徴候である。

人體に就て B.C.G. によるコッホ氏現象を觀察⁽⁷⁾した砂原氏は菌量 0.01mg、武田(勝)氏は0.02mg、笹元氏は 0.05mg を以てしたが、私は 0.004mg を以て諸家と同様に B.C.G. によるコッホ氏現象は極めて良く「ツ・アレルギー」を現わす事が明らかとなつた。

5. 結 語

B.C.G. 液は小兒結核「アレルギー」診断液として其の量的關係に注意すれば、B.C.G. 皮内接種によるコッホ氏現象の初期の發赤の大きさを測定する事により臨牀的に應用して價値あるものである。

第2節 煮沸 B.C.G. 皮内注射による 小兒「アレルギー」測定

1. 緒 言

前法は生菌を使用する爲接種局所に膿瘍、潰瘍等を形成する事があり且有効期間は1週間といわれ又其の後は雜菌混入の恐れがある故、使用期限の過ぎた(製造後1週間以上) B.C.G. 廢液を煮沸殺菌し、之(以下死 B.C.G. と略す)を以て皮内注射を行い之と生菌 B.C.G. によるコッホ氏現象の初期の反應並びに「ツ」反應と比較觀察した。

2. 検査方法

検査を行つた 103 例、294 例及び 319 例の各群の小兒は我が教室の患者で凡て滿 10 歳以下の小兒である。

検査に使用した死 B.C.G. は前法の生菌 B.C.G. 廢液を硬質硝子「アンブレ」の中に密封し沸騰す

る水槽中に 30 分間煮沸殺菌して製作した。

成績判定の規準は前法と同様で今回も主として發赤を目標とし、時に硬結を参照とし注射後48時間目に測定した。

3. 検査成績

(第一) 死 B.C.G. 原液の場合

(A) 生菌 B.C.G. との比較

前述の死 B.C.G. の 0.01c.c. を皮内注射し對照として生菌 B.C.G. を同量(菌量として 0.004mg)皮内接種して比較した。

兩反應の發赤の相關表を作製して見ると第2表の様で死 B.C.G. 反應の陽性率は 35.9%であつたのに対し生菌 B.C.G. の夫は 38.8%であつて死 B.C.G. 反應の方が陽性率は幾分低くなつたが、相關係數 r は 0.9815 ± 0.0035 で非常に良く相關するので、小兒に於ては兩反應の鋭敏度は大體一致するものと思われる。

兩反應の成績が一致しなかつた5例に對して精しく調べてみると、

(1) 死 B.C.G. 反應陽性、生菌 B.C.G. 反應疑陽性又は陰性の者は僅かに1例であつたが、後

第2表 死B.C.G.及び生菌B.C.G.による

コツホ氏現象の發赤比較

生 B. C. G.	死 B. C. G.	0	5	10	15	20	25	30	35	40	合計	
		4	9	15	20	25	30	35	40	以上		
0~4		42	3								45	
5~9		8	9		1						18	
10~15		2	2	13	2	1					20	
15~20				4	2	1					7	
20~25				1	3	1			1		6	
25~30					1	1		1			3	
30~35								1			1	
35~40							1	2			3	
40以上											0	
合計		52	14	18	6	6	2	4	0	1	103	
		66		37(35.9%)								

者の反應程度は發赤値では陰性であるが、硬結は著明に觸れた。(硬結直徑平均 8mm. 48 時間値)

(2) 死 B.C.G. 反應疑陽性又は陰性者で生菌 B.C.G. 反應の陽性の者は成績の一致しない5例中4例を占め、その中2例に對して死 B.C.G. 0.01c.c. で再検査したが増強反應を認めず陰性に終つた。他の2例に對し豫防的意味に於て B.C.G. 0.1c.c.(0.04mg) 接種した所、其の局所變化は1ヶ月以内に於て相當大なる潰瘍を形成し結核既感染者なる事を想像させた。

(B) 「ツベロクリン」反應との比較

前項(A)により死 B.C.G. は生菌 B.C.G. より鋭敏度幾分劣るが、大體平行すると思われる故に生菌 B.C.G. の代りに結核「アレルギー」の診斷液として使用出来ると思う。よつて「ツ」液との鋭敏度を比較する爲に對照として 2000 倍「ツ」液 0.1c.c. を注射して比較檢索して見た。

兩反應の 48 時間後の發赤の相關表を作製すると第3表の様で「ツ」反應の陽性率は 22.5% なるに對し、死 B.C.G. 反應の夫は 26.3% で、死 B.C.G. 反應の方が陽性率が大きであつた。然しながらその相關係數 r は 0.8904 ± 0.0110 で良く相關す

第3表 死B.C.G.反應と「ツ」反應との發

赤比較

死 B. C. G.	ツ ベ ロ ク リ ン	0	5	10	15	20	25	30	35	40	合計	
		4	9	15	20	25	30	35	40	以上		
0~4		139	24	2							165	
5~9		28	44	8	2						82	
10~15				19	7	4	3				33	
15~20				5	5	4	3		1		18	
20~25				3	4	1	2				10	
25~30					3	2		1			6	
30~35							2				2	
35~40											0	
40以上								1	2		3	
合計		167	68	37	18	12	12	1	1	3	319	
		235		84(26.3%)								

る事を知つた。

然しながら陰陽の一致しない者が12例あり、凡て「ツ」反応疑陽性或は陰性で、死 B.C.G. 反応陽性者のみで、之等を精査すると第4表の様で4例に對して100倍「ツ」液で検査した所、48時間後

第4表 陰陽の一致しない症例

症例	2000倍「ツ」反應	死 B.C.G. 反應	100倍「ツ」反應
1	0 0×0	4×4 13×12	0 18×16
2	0 4×8	5×4 12×13	6×6 18×16
3	0 7×8	3×5 13×14	8×8 21×18
4	0 6×6	0 17×14	0 17×16
5	0 6×8	5×8 16×17	既往にB.C.G.接種
6	0 7×7	5×6 11×12	1ヶ月前にB.C.G.接種
7	0 3×4	0 13×14	〃
8	0 7×7	6×5 16×12	〃
9	0 8×8	3×3 13×13	〃
10	0 8×7	6×6 15×13	〃
11	0 10×6	0 10×11	〃
12	0 7×8	0 11×11	〃

の發赤は凡て 15m.m. 以上を示し陽性成績を示すに至つた。残りの8例は1ヶ月前にB.C.G.0.04mgを豫防接種した者で2000倍「ツ」液では猶探知出来ない結核「アレルギー」の發現を死 B. C. G. 0.004mg 皮内注射で早期に知る事が出来た譯である。

(第二) 10倍稀釋死 B.C.G. の場合

死 B.C.G. 原液 0.01c.c. 注射は注射部位に生ずる貧血性丘疹の直径 2-3m.m. を目安として施行したが注射量は必ずしも正確とはいひ難いので原液を滅菌生理的食鹽水で10倍に稀釋して、之に0.5%の割合に石炭酸を加え、其の0.1c.c.を一側の前腕皮内に行う事にした。他側には對照として2000倍「ツ」液0.1c.c.を皮内注射して之と比較した。

48時間後の發赤に就て兩反應の相關表を作製して見ると第5表の如くで、「ツ」反應の陽性率は

28.9%なるに對し、死 B.C.G. 反應の夫は32.6%で死 B.C.G. 反應の方が「ツ」反應より陽性率幾分大である。但しその相關係數 r を求めて見ると

第5表 10倍稀釋死B.C.G.反應と「ツ」反應との發赤比較

死 B.C.G. ツベルリン	死 B.C.G. 反應										合計
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	以上	
0~4	108	43	5								156
5~9	8	39	3	2	1						53
10~15			19	14	4	5	3				45
15~20			5	6	3	3	4				21
20~25			2	1	4	1	1	1			10
25~30					1	2					3
30~35								1			1
35~40					1				1		2
40以上			1				1	1			3
合計	116	82	34	24	14	9	11	1	3		294
	198		96(32.6%)								

第6表 陰陽の一致しない症例

症例	2000倍「ツ」反應	10倍稀釋死 B.C.G. 反應	100倍「ツ」反應
1	0 8×7	4×3 13×15	0 17×19
2	3×3 7×9	9×8 13×15	4×4 18×19
3	0 0	3×3 12×11	0 8×8
4	0 8×4	9×8 17×17	1ヶ月前にB.C.G.接種
5	0 3×4	3×3 13×14	5×5 16×21
6	0 4×5	0 12×11	0 12×8
7	0 2×3	4×5 12×12	0 15×17
8	0 3×3	7×4 13×15	8×7 21×20
9	0 7×6	3×4 14×15	0 10×9
10	0 5×5	6×7 18×17	6×6 14×23
11	0 6×8	3×5 21×24	8×7 17×18

0.9273±0.0082 で良く相關している。

その中陰陽の一致しない者が11例あつたが死

B.C.G. 反應疑陽性又は陰性で「ツ」反應陽性な者は1例もなく凡て「ツ」反應疑陽性又は陰性で死 B.C.G. 反應陽性なる者許りであつた。この者を精しく調べて見ると第6表の様で 11 例中 10 例に對して100 倍「ツ」液で検査した所7例は 48 時間値に於て發赤 15m.m. 以上示して陽性となり、3例は 15m.m. 以下で陰性に終つた。又他の1例は1ヶ月前に B.C.G. を豫防接種した者である。それ故 2000 倍「ツ」反應よりも 10倍稀釋死 B.C.G. の方が鋭敏度大であると考えられる。

死 B.C.G. 10 倍稀釋液注射後 48 時間頃には屢屢褐色或は青色の色素沈着を來すのを見た。其の理由は現在不明であるが斯かる場合でも嚴重に發赤を計測すれば陰陽の判定に誤謬を來す事はない様である。

4. 考 察

抑々加熱結核死菌を以て組織變化を研究したの(8)は mafucci (1890 年) を嚆矢とする、氏は 70°C 加熱死菌が海狸皮下に膿瘍を形成するのを認め、(9)次いで R. Kock (1890 年) が生菌のみならず死菌によつてもコッホ氏現象の起る事を證明して多數の學者が追討し之に賛同した。(10)

一方我が國に於ては原澤氏(1929年)は白鼠の皮下に加熱死菌を接種して結核菌に特有な結節を構(11)成すると報じたが、森氏(1939年)は加熱結核菌による反應は特殊結核菌毒素に基くものでないといつてゐる。

私は生菌 B.C.G. によるコッホ氏現象と死 B.C.G. による同反應とが臨牀的に小兒に於て殆ど全く同程度の鋭敏度を示す事を知つた。即ち B.C.G. 死菌による皮膚反應も結核「アレルギー」の探究並びに診斷上價值あるものと考えられる。

5. 結 語

煮沸殺菌して作製した死 B.C.G. 液及其の 10 倍稀釋液(兩液共に生菌量として 0.004mg に相當)は夫々生菌 B.C.G. 0.004mg 皮内接種によるコッホ氏現象並びに 2000 倍「ツ」反應と良く鋭敏度に於て平行する故に、小兒の結核「アレルギー」診斷の一法として「ツ」液の代りに用いる事が出来る。即ち使用期限の切れた B.C.G. 廢液は、之を煮沸殺菌する事により可成り鋭敏な結核「アレルギー」診斷液として使用し得る。

第3節 局所變化に就て

1. 緒 言

第1節、第2節に於て生菌 B.C.G. 並びに煮沸死 B.C.G. を夫々 0.004mg 皮内接種してコッホ氏現象の初期の發赤の大きさを測定して「ツ」反應と比較して、2000 倍「ツ」反應より鋭敏度は大で且「ツ」反應では探知出來ぬ結核「アレルギー」をも知る事が出来る故に「ツ」液の代用として臨牀的に結核診斷液として應用出来る事を報じた。

私が煮沸 B.C.G. を用いた一因として生菌 B.C.G. では皮内接種局所の變化が強くと、死 B.C.G. では其の變化が輕減するのではないかと考えたからである。それ故生菌 B.C.G. と死 B.C.G. との局所變化特に膿瘍、潰瘍形成率に就て比較考察した。

結核海狸に生菌 B.C.G. を接種して局所變化を觀察した東辻氏によると 0.2mg 皮内接種により局所は翌日より強い發赤・腫脹を來し、發赤は次第に暗紫色になり5日前後には小膿瘍を見、10日目には潰瘍を形成すると、人體に於て B.C.G. 液を以てコッホ氏現象を施行する際も局所變化として屢々避ける事の出來ないのは小膿瘍であり小潰瘍である。それ故生菌 B.C.G. と死 B.C.G. との間に其の形成頻度に差あるや否やを検査した。

2. 實驗成績

第7表に示す様に、死 B.C.G. による反應は鋭敏度に於て大差はないが膿瘍、潰瘍形成は生菌 B.C.G. による場合に比して非常に少い。又膿瘍、潰瘍形成と發赤價との間には一定の關係ある事を認めた。即ち陰性者群(疑陽性者をも含む)に於ては2ヶ月間の觀察に於て膿瘍、潰瘍形成した者は生菌 B.C.G. 及び死 B.C.G. 共に 1 例も認めなかつた。

然るに陽性者群に於ては兩反應とも初期即ち 48 時間目の發赤價が増大するに従つて膿瘍、潰瘍形成の頻度が漸次大となり、例数は僅少であるが平均直徑 40m.m. 以上の發赤者は全例に於て膿瘍、潰瘍形成を認めた。

生菌 B.C.G. と死 B.C.G. との頻度を比較すると、生菌 B.C.G. に於ては 147 例中 68 例即ち 46.2% に膿瘍、潰瘍形成を認めたに對して、死 B.C.G. の場合は 101 例中 27 例即ち 26.7% の膿瘍、潰瘍形成を見、死 B.C.G. の頻度は生菌 B.C.G. の約 2 分の 1 なる事を知り、初期の目的を達成する事が出來た。

第7表 生菌B.C.G.と死菌B.C.G.との膿瘍、潰瘍形成の比較

陰性者群	生 B.C.G.				死 B.C.G.		
	發赤値	檢數	形者成數 (%)	頻度	檢數	形者成數	頻度
0~9	209	0	0	0	306	0	0
陽性者群							
10~20	100	30	33.3	53	7	13.2	
20~30	33	26	78.7	29	9	31.0	
30~40	11	9	81.8	16	8	50.0	
40以上	3	3	100.0	3	3	100.0	
合計	147	68	46.2	101	27	26.7	

膿瘍及び潰瘍形成は一面から見ればコッホ氏現象の結核に対する特異性を示す重要な組織變化であり、その形成は該個體が結核既感染者なる事を示す最も確實な指標と考える事も出来る。然しながら検査液として、假令1~2ヶ月後に完治するものとはいうものの、診断液としては膿瘍、潰瘍形成はなるべく無い方が良くと思われる。

3. 考 察

コッホ氏現象に際して起る膿瘍、潰瘍形成頻度に就ての文獻を按ずるに、生菌 B.C.G. の場合動物實驗では東辻氏が 0.002 mg では結核海豚に膿瘍形成を見ぬに反し、0.02mg—2.0mg に於ては全例に於て膿瘍形成を認め、死菌 B.C.G. の場合、0.002mg—2.0mg の菌量に關係なく膿瘍形成を認めずと述べている。

(12)

人體成人に就ては、宮川氏は「ツ」反應陽性者に B.C.G. 0.01mg を接種した所、局所に悉く硬結を生じ多くの者は寒性膿瘍を形成する事實を認め「ツ」反應完全に陰性であれば、この際膿瘍は發生しないが、陽性者には常に發生し、時として「ツ」反應陰性でも B.C.G. によつて硬結膿瘍を形成して陽性反應を現わす事があるが斯かる者は結核感染者と認むべきだといつている。澁谷氏は1000倍「ツ」反應 24 時間値の發赤 21m.m. 以上に 0.01mg 皮内接種して全例に、20m.m. 以下の者では 24 例中 9 例(37.5%) に於て膿瘍形成を認め、田部氏は 2000倍「ツ」反應陽性者 132 例に B.C.G. 0.01mg 皮内接種して全例に、宮田・片岡・高橋諸氏は 2000倍「ツ」反應陽性者中 1 例を除いた者は膿瘍形成を認めたと述べている。又最近笹元・根本氏等は既

感染者(B.C.G. 接種者をも含む)及び未感染者 41 例に對して B.C.G. 0.06mg 皮内接種して全例に於て膿瘍形成を認めているが、兎に角典型的コッホ氏現象の組織像は今日多數の學者によつて究明されている如く、急性滲出性壊死性炎である以上、之を人體に應用する場合も或る程度の膿瘍形成を免れる事を得ないと考える。

私の成績が先人の業績に比して膿瘍形成頻度少いのは、接種菌量が少い爲であろう。

前述せる様に東辻氏は動物實驗に於て死菌の場合膿瘍形成を認めないといつているが、私の人體實驗では 101 例中 27 例即ち 26.7% に之を認めている。又私の採用せる菌量 0.004 mg を以てコッホ氏現象を施行した際初期の反應が陰性或は疑陽性の場合には、其の個體は後に至り膿瘍・潰瘍形成を發生する事が全くない。

4. 結 言

B.C.G. によるコッホ氏現象には局所の變化として或る程度の膿瘍、潰瘍形成を免れる事は出来ない。然しこの反應は煮沸死 B.C.G. を用いる事によつて、生菌に比して膿瘍、潰瘍形成頻度は約半減する事を知り初期の目的を達した。

本論文の要旨は第24回結核病學會に於て發表せるものである。

(瀾筆に臨み、終始御懇篤な御指導を賜り御校閲を辱うした高橋教授に滿腔の謝意を捧げる次第です。)

文 献

- (1) 武田(勝) 結核 第22巻第5・6合併號(昭和22年)
- (2) 笹元 臨牀内科小兒科 第3巻5號(昭和23年)
- (3) Seibert Ant. Rcv. of Tbc. Vol 13 1926
" Vol 17 1928
" Vol 25 1932
- (4) 戸田 結核菌とB.C.G. 南山堂發行(昭和18年)
- (5) 柳澤 結核18巻12號p-1110(昭和15年)
- (6) 東辻 醫學研究17巻9號(昭和18年)
- (7) 砂原 日本臨牀結核7巻3號
- (8) Mafucci Über. d. wirky d. reinen sterilen Kultin I. Tbk Bd I(1890)
- (9) R. Koek Deut. med. Wochenschr. S. 17. (1891)
- (10) 原澤 細菌雜誌 399號(昭和4年)
- (11) 森 結核 16 巻(昭和13年)
- (12) 宮川 肺結核 南山堂發行(昭和16年)
- (13) 澁谷 東北醫學雜誌第31巻(昭和17年)
- (14) 田部 結核 21 巻(昭和18年)
- (15) 宮田・片岡・高橋 北海道醫學雜誌 第21巻(昭和18年)