

Table 4. 長崎県のHTLV-1キャリア妊婦1,275例が選択した栄養方法の動向（1999年-2011年）

年度	人工栄養	混合栄養	短期母乳栄養	長期母乳栄養	合計
1999	117	5	8	18	148
(%)	79.1	3.4	5.4	12.2	
2000	97	2	15	12	126
(%)	77	1.6	11.9	9.5	
2001	85	3	15	13	116
(%)	73.3	2.6	12.9	11.2	
2002	70	2	18	17	106
(%)	66.0	1.9	17.0	16.0	
2003	75	2	10	17	104
(%)	72.1	1.9	9.6	16.4	
2004	63	7	18	26	114
(%)	55.3	6.1	15.8	22.8	
2005	53	1	11	8	73
(%)	72.6	1.4	15.1	11.0	
2006	43	1	18	8	70
(%)	61.4	1.4	25.7	11.4	
2007	45	0	14	12	71
(%)	64.3	0.0	19.7	16.9	
2008	43	0	20	13	76
(%)	56.6	0.0	26.3	17.1	
2009	56	1	22	8	87
(%)	64.4	1.1	25.3	9.2	
2010	71	1	22	9	103
(%)	68.9	1.0	21.4	8.7	
2011	57	0	19	5	81
(%)	70.4	0.0	23.5	6.1	
合計	875	24	210	166	1275
(%)	68.6	1.9	16.5	13.0	

厚生労働省科学研究 増崎班¹⁾平成23年度長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業（APP）報告書²⁾より引用

れなくても抱っこして、目を見つめ、語りかけ、
 児とふれあう時間をつくるなど母親が児に普通に
 関わることで母子間の愛情は自然に形成される
 2, 6)。また、人工栄養は感染症、アレルギー、乳
 児突然死症候群 (SIDS) のリスクになり得る可
 能性も指摘されているが、それぞれ人混みを避け
 る、離乳を急がない、うつ伏せ寝や喫煙を避ける
 などの一般的な注意点を守ることによりリスクを
 軽減することができる 2, 6)。HTLV-1に感染する
 ことは、産まれてくる児にとってはきわめて重大
 な問題であり、母子感染を防止するために、母乳
 栄養の重要性を理解したうえで親の意志で人工栄
 養を選択することは親の愛情であり尊重されるべ
 きであろう 2, 6)。

短期母乳栄養 (3ヶ月未満) : 3ヶ月未満の短期母
 乳保育を選択した場合の母子感染率は人工栄養ほ
 どではないが、母乳栄養を選択した場合の20.5%
 から8.3%以下に低下する (Table 1) 1, 2, 6, 7)。短
 期母乳が母子感染率を低下させるメカニズムは解
 明されていないが 2, 3)、経胎盤的に児に移行した
 HTLV-1に対する中和抗体の残存や短い授乳期間
 などが影響しているものと考えられる。母乳への
 曝露期間が長ければ母子感染成立の頻度が上昇す
 るので、私どもとしては短期母乳栄養を推奨して
 いるわけではない。母乳を飲ませることができて、
 かつ母子感染率もある程度下げることができる短
 期母乳栄養は次善の策と考えている 1, 2, 6, 8-11)。
 また、3ヶ月で授乳を中止して人工栄養に切り替
 えるためには、2ヶ月くらいから授乳中止の方法
 についてキャリアの母親が助産師、保健師、ある
 いは看護師に相談できるような体制が必要である
 2, 6)。

凍結母乳栄養 : 母乳を搾乳し、家庭用の冷凍庫で
 24時間以上凍結した後、解凍した母乳を哺乳瓶で
 児に与える方法である 1, 2, 6)。母乳中のHTLV-1
 感染リンパ球を含むリンパ球は不活化されるが、
 それ以外の母乳成分は児に移行する。直接授乳で
 きないことは人工栄養と変わりはない。

長期母乳栄養法 : 母乳栄養を6ヶ月以上継続した

ときの母子感染率は、20.5%である (Table 1)
 1, 2, 6, 7)。

5-3. 長崎県における母乳抑制介入試験の効果

長崎県における妊婦のHTLV-1抗体陽性率は
 1987年の時点では7.2%であったが、2003年には
 2.0%以下になり、2011年には1.0%にまで低下し
 ている (Table 2) 1, 2, 6, 7)。これは、人口の移
 動、女性のライフスタイルの変化に伴う人工栄養
 や短期母乳の普及を反映しているのかもしれない
 が、2011年のHTLV-1キャリア妊婦の陽性率を出
 生年代別にみると、介入試験が始まった1987年以
 前に出生した妊婦におけるHTLV-1抗体陽性率は
 1.51% (1,470/97,503例) であるのに対して、
 1987年以降に出生した妊婦におけるそれは0.65%
 (35/5,417例) であった (Table 3) 1, 2, 6, 7)。最
 終的な結論を得るには、さらに数年間の継続調査
 が必要であるが、介入以降に出生した妊婦におけ
 る長崎県のHTLV-1キャリア率は、キャリア率が
 低頻度の関東や関西地域とほぼ同レベルにまで低
 下しており、現在のところ母乳抑制介入はHTLV-
 1母子感染防止とATL撲滅に対して有効であると
 考えられる。

6. 講習会や市民公開講座を通じた

啓発活動の重要性

Table 4 に長崎県のHTLV-1キャリア妊婦1,275例
 が選択した栄養方法の動向を示す 1, 2, 6, 7)。その
 結果、人工栄養を選択した妊婦は875例 (68.6%)
 で最も多く、次いで短期母乳栄養の210例 (16.5%)、
 長期母乳栄養の166例 (13.0%)、人工栄養と母乳栄
 養を併用している混合栄養の24例 (1.9%) であっ
 た。キャリア妊婦が選択した栄養法の経年推移をみ
 ると、1999年は79.1%であった人工栄養の選択率が、
 2008年には56.6%にまで落ち込んだが、2009年に
 64.4%、2011年には70.4%と上昇する傾向にある。
 これは、2008年以降にHTLV-1キャリアとATLを話
 題に取り上げた市民公開講座を開催した効果と思わ
 れる。講習会では、血液内科医がATL治療の現状、
 HAM患者の会代表による患者の視点、産婦人科医
 と小児科医がHTLV-1母子感染防止について講演を
 行っている 7-11)。定期的な講習会や市民公開講座

Table 3. 出生年代別にみたHTLV-1キャリア妊婦陽性率（2011年度）

年代別	1次検査		2次検査		陽性率 (%)	%
	実施数	対象数	陽性数	陽性数		
1955以前	10	1	1	1	10.00	
1956～1960	238	8	8	8	3.36	
1961～1965	2,970	89	87	87	2.93	
1966～1970	13,492	306	294	294	2.18	1.51%
1971～1975	31,839	524	471	471	1.48	(1470/97503) *
1976～1980	31,156	450	407	407	1.31	
1981～1985	17,798	234	202	202	1.13	
1986～1990	5,024	41	33	33	0.66	
1991～1995	392	3	2	2	0.51	0.65%
1996～2000	1	0	0	0	0.00	(35/5417) **
合計	102,920	1,656	1,505	1,505	1.46	

* 妊婦が母乳抑制介入試験の開始以前に出生した世代

** 妊婦が母乳抑制介入試験の開始後に出生した世代

厚生労働省科学研究 増崎班¹⁾

平成23年度長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業（APP）報告書⁷⁾より引用

の開催は、医療者側と市民の双方にとってHTLV-1母子感染に対する意識を高めることにつながり、HTLV-1母子感染防止システムの確立にきわめて重要であることを強調しておきたい。

7. おわりに

HTLV-1母子感染の主要経路は母乳感染である。妊婦のHTLV-1抗体スクリーニングでキャリアと診断された妊婦が人工栄養を選択することにより、母子感染は母乳栄養を選択した場合の20.5%から2.4%にまで減少させることができる。出生後の栄養法の選択は、児にとっては将来のATLをはじめとするHTLV-1感染に関連した難治性疾患の発症リスクを最も効果的に回避しうる最初で最後のチャンスであることに十分に留意して、医療者（保健師、助産

師、看護師、医師）は保健指導を行う必要がある。また、今後は妊婦に対するHTLV-1の検査とその後のフォローをおこなうための相談・カウンセリング体制を全国的に確立することが重要であろう。

文献

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「25年間継続した妊婦のHTLV-1抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証及び高精度スクリーニングシステム開発」研究班（主任研究者 増崎英明）平成23年度研究総括・分担報告書 2012; 1-80.
- 2) 長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会（会長 増崎英明）ATL（成人T細胞白血病・リンパ腫）ウイルス母子感染の予

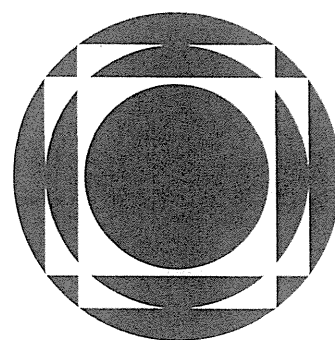
- 防 ー指導者用テキストー 2009; 1-38.
- 3) 厚生労働省科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「本邦における HTLV-1感染及び関連疾患の実態把握と総合対策」研究班（主任研究者 山口一成）平成20年度研究総括報告書 2009; 1-14.
 - 4) 産科診療ガイドライン-産科編2011 2011; 1-389.
 - 5) HTLV-1特命チーム HTLV-1総合対策 2010; 1-3.
 - 6) 長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会（会長 増崎英明）長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業（APP）報告書 ～20年のあゆみ～ 2008; 1-21.
 - 7) 長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会（会長 増崎英明）平成23年度長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業（APP）報告書 2012.
 - 8) 増崎英明. HTLV-1母子感染防止 ー長崎県における24年間の取り組みー. 日本周産期新生児学会雑誌 2011; 47: 769-71.
 - 9) 増崎英明. HTLV-1母子感染について. 日本医師会雑誌 2011; 140: 808-11.
 - 10) 三浦清徳、増崎英明. HTLV-1. 臨床婦人科産科 2011; 65: 1029-37.
 - 11) 築山尚史、三浦清徳、増崎英明. 母子感染の管理 ーHTLV-1ー. 臨床婦人科産科 2012; 66: 182-9.

九州連合産科婦人科学会
九州連合産科婦人科学会雑誌

JOURNAL OF THE KYUSHU SOCIETY OF
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

November 2013

64巻（平成24年度）



日産婦九州
連合会誌

ISSN
0913-2368

九州連合産科婦人科学会 発行

平成25年11月

ワークショップ 九州発 地域性を活かした多施設臨床・基礎共同研究

W-03 長崎県において26年間継続した妊婦のHTLV-1スクリーニング検査から得られた母子感染防止効果の検証とスクリーニングシステムの開発

長崎大学産婦人科

築山 尚史、三浦 清徳、増崎 英明

1. はじめに

ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型 (Human T-lymphotropic Virus Type I: HTLV-1) は、難治性疾患である成人 T 細胞白血病リンパ腫 (Adult T-cell Leukemia: ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 Associated Myelopathy: HAM) の原因ウイルスである。ATL は主に母乳を介した母子感染によるキャリアから発症する。生命予後不良な ATL 撲滅には、HTLV-1 母子感染を予防することが最も有効な方法である。長崎県では1987年から26年間にわたり HTLV-1 母子感染防止事業に取り組み、現在ではリアルタイム PCR 法を導入した妊婦の HTLV-1 スクリーニングシステム、検査結果の説明とカウンセリング、フォローアップに至る HTLV-1 母子感染防止に関するプロトコルが整備されている¹⁻⁴⁾。本稿では長崎県における HTLV-1 スクリーニングの取り組みとその成果について述べる。

2. 妊婦における HTLV-1 スクリーニングの重要性

ATL のほとんどは母子感染によるキャリアからのみ発症する¹⁻³⁾。ATL の有効な治療法は未だ存在しないため、その対策の主眼は一次予防である母乳感染の回避に置かれる。つまり、現時点で ATL の危険性から次世代の子供たちを救う最も有効な対策は、妊婦の HTLV-1 キャリアをスクリーニングして、陽性妊婦は母乳栄養を抑制することである¹⁻³⁾。

3. 母子感染における感染経路

3-1. 母乳感染

長崎県の調査では、人工栄養を選択した HTLV-1

キャリア妊婦から出生した児の母子感染率は962名中23名 (2.4%)、授乳期間が6ヶ月未満の短期母乳栄養児では169名中14名 (8.3%)、6ヶ月以上の長期母乳栄養児では346名中71名 (20.5%) であった。人工栄養 vs 短期母乳、短期母乳 vs 長期母乳、人工栄養 vs 長期母乳すべての比較において統計学的に有意差が認められ、児の母乳への暴露期間が長いほど母子感染率が上昇するという成績だった^{1-3), 5)}。

3-2. その他の感染経路

HTLV-1 キャリア妊婦が人工栄養を選択しても、その2.4%に母子感染を認めたことは、母乳以外の母子感染経路が存在することを示唆している^{1-3), 5)}。母乳以外の感染経路として、臍帯を介した子宮内感染、出産時の産道感染、そして唾液を介した唾液感染が考えられるが、いずれも確定的な証拠はない²⁾。

4. HTLV-1 キャリアの診断法

4-1. 検査法の種類

HTLV-1 感染の診断には、一般に血清中の HTLV-1 特異抗体を同定する抗体検査を行う。長崎県では血液リンパ球中の HTLV-1 プロウイルスを同定する DNA 検査を併用している。

抗体検査法：粒子凝集法 (PA 法)、化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法)、ウエスタンブロット (WB) 法がある。PA 法や CLEIA 法は簡便な検査法で、スクリーニング検査として用いられるが、非特異反応による疑陽性が存在するため、陽性と診断された例は WB 法による精密検査 (確認検査) が必要であるが、WB 法には一定の頻度で判定保留の例が存在し、陽性と陰性の判定が行えないこともある¹⁾。

DNA 検査：リアルタイム PCR 法は DNA の検出と定量性に優れた検査法であり、WB 法で判定保留と診断された例には、保険適用外であるが PCR 法

による診断を考慮することができる²⁾。当科の検討では判定保留例にはウイルス量が極めて少ない例が存在することが明らかになっている¹⁾。また、ウイルス量の多いHTLV-1キャリアではATLの発症リスクが高いことから、リアルタイムPCR法を用いたDNA検査のニーズは高まると思われる。

4-2. 長崎県におけるリアルタイムPCR法を導入した妊婦のHTLV-1スクリーニングシステム（長崎方式）

長崎県では長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会（会長：増崎英明 長崎大産婦人科教授）を組織して、リアルタイムPCR法を導入した妊婦のHTLV-1スクリーニングシステムを確立している（図1）¹⁾。まず、一次検査として各診療所や病院が契約している検査センターでPA法もしくはCLEIA法を行う。そして、陽性もしくは疑陽性と診断されたすべての検体は長崎大学病院検査部に集められ、確認検査としてWB法を行う。WB法で判定保留の例は新たに採血を施行し、リアルタイムPCR法を施行し、ウイルスゲノムを検出したものは陽性、検出しなかったものは陰性と最終判定している。2011年1月から2012年4月までに262例にWB法を施行し、37例（14.1%）が判定保留とされた。それらにリアルタイムPCR法を施行し、37例中23例（62.2%）は陽性、14例（37.8%）は陰性と診断し、判定保留例を陽性と陰性に最終判定することができた。

長崎県では、1987年から2012年までの26年間に274,060例の妊婦をスクリーニングして9,798例が確

認検査まで施行され、最終的に8,328例がHTLV-1キャリアと確定診断された^{1), 5)}。

5. HTLV-1キャリア妊婦の管理

5-1. 検査時期と告知

長崎県では、HTLV-1検査は、妊婦が精神的に不安定な妊娠初期・中期を避けて、妊娠29週から32週頃に行っている。そして、妊娠35週頃に最終判定の結果を産科医から妊婦へ告知し、HTLV-1キャリア妊婦には栄養方法の選択などについて説明している（図2）¹⁾⁻⁸⁾。一方、児のHTLV-1抗体検査については、3歳を過ぎてから長崎県内の小児科医療機関を受診して検査を受けるように産科医から説明している（図2）¹⁾⁻⁸⁾。

キャリアの告知は、夫婦の家庭内問題など様々な問題が生じうるため、相談・カウンセリング体制の確立も重要である²⁾。長崎県では長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会を中心に産科医師、小児科医師、保健師、嘱託精神科医が対応するシステムを構築している。また、対応が極めて難しいケースについては、長崎大学産婦人科教授もしくは小児科教授が対応している²⁾。

5-2. 栄養法の選択

母乳栄養と人工栄養の優劣は、状況に応じてどちらの栄養法が児にとってメリットが大きくなるのかを考えなくてはならない。母乳栄養は免疫学的、栄養学的に人工栄養より優れているところはたくさんあり、母子関係の形成に重要な役割を果たしている

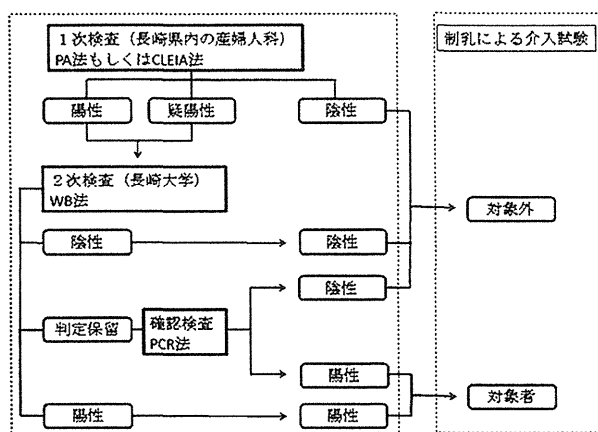


図1 妊婦のHTLV-1スクリーニング判定基準（長崎方式）

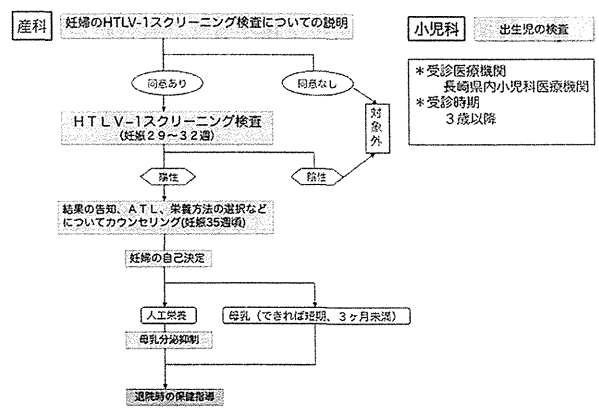


図2 長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業プログラムチャート

と考えられる。最終的に栄養法の選択は親の意思により決定されるが、キャリア妊婦がいずれの栄養法を選択した場合でも医療スタッフは妊婦の選択を尊重することが重要である。しかし、いったん発症すると予後不良な ATL の最も有効な予防法は、母乳を介した HTLV-1 の母子感染を防止することである。HTLV-1 母子感染の防止効果からすると人工栄養が最も推奨される栄養法である。

5-3. 長崎県における母乳抑制介入試験の効果

長崎県における妊婦の HTLV-1 抗体陽性率は 1987年の時点では7.2%であったが、2003年には2.0%以下になり、2012年には1.0%にまで低下してい

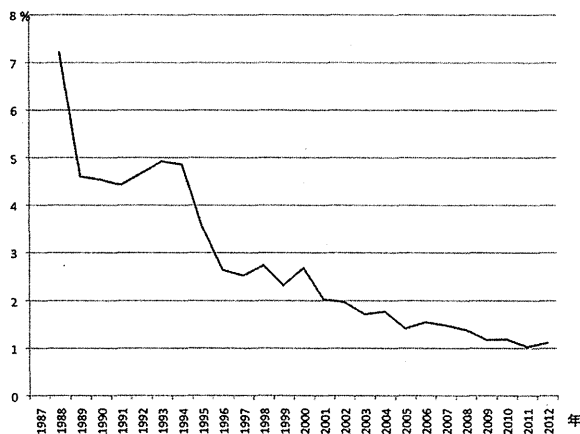


図3 長崎県における妊婦の HTLV-1 キャリア率の推移

る(図3)¹⁻⁸⁾。これは、人口の移動、女性のライフスタイルの変化に伴う人工栄養や短期母乳の普及を反映しているのかもしれないが、2012年の HTLV-1 キャリア妊婦の陽性率を出生年代別にみると、介入試験が始まった1987年以前に出生した妊婦における HTLV-1 抗体陽性率は1.48% (1,541/104,368例) であるのに対して、1987年以降に出生した妊婦におけるそれは0.61% (44/7,242例) であった(表1)¹⁻⁸⁾。最終的な結論を得るには、さらに数年間の継続調査が必要であるが、介入以降に出生した妊婦における長崎県の HTLV-1 キャリア率は、キャリア率が低頻度の関東や関西地域とほぼ同レベルにまで低下しており、現在のところ母乳抑制介入は HTLV-1 母子感染防止と ATL 撲滅に対して有効であると考えられる。

6. 講習会や市民公開講座を通じた啓発活動の重要性

長崎県の HTLV-1 キャリア妊婦1,332例のうち人工栄養を選択した妊婦は923例 (69.3%) で最も多く、次いで短期母乳栄養の218例 (16.4%)、長期母乳栄養の165例 (12.4%)、人工栄養と母乳栄養を併用している混合栄養の26例 (2.0%) であった。キャリア妊婦が選択した栄養法の経年推移をみると、1999年は79.1%であった人工栄養の選択率は次第に低下し、2008年には59.4%にまで落ち込んだが、そ

表1 出生年代別にみた HTLV-1 キャリア妊婦陽性率 (2001~2012年累計)

年代別	1次検査	2次検査		陽性率	%
	実施数	対象数	陽性数	(%)	
1955以前	10	1	1	10.00	1.48 (1,541/104,368)
1956~1960	238	8	8	3.36	
1961~1965	2,956	89	87	2.94	
1966~1970	13,591	307	295	2.17	
1971~1975	32,936	537	481	1.46	
1976~1980	33,818	490	438	1.30	
1981~1985	20,819	279	231	1.11	0.61 (44/7,242)
1986~1990	6,605	54	42	0.64	
1991~1995	632	3	2	0.32	
1996~2000	5	0	0	0.00	
合計	111,610	1,768	1,585		

れ以降は上昇傾向に転じ、2012年には74.4%にまで回復した。これは、2008年以降に HTLV-1 キャリアと ATL を話題に取り上げた市民公開講座を開催した効果と思われる。定期的な講習会や市民公開講座の開催は、医療者側と市民の双方にとって HTLV-1 母子感染に対する意識を高めることにつながり、HTLV-1 母子感染防止システムの確立にきわめて重要である。

7. おわりに

HTLV-1 母子感染の主要経路は母乳感染である。妊婦の HTLV-1 スクリーニングでキャリアと診断された妊婦が人工栄養を選択することにより、母子感染は母乳栄養を選択した場合の20.5%から2.4%にまで減少させることができる。出生後の栄養法の選択は、児にとっては将来の ATL をはじめとする HTLV-1 感染に関連した難治性疾患の発症リスクを最も効果的に回避しうる最初で最後のチャンスであることに十分に留意して、医療者（保健師、助産師、看護師、医師）は保健指導を行う必要がある。また、今後は妊婦に対する HTLV-1 の検査とその後のフォローをおこなうための相談・カウンセリング体制を全国的に確立することが重要であろう。

参考文献

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「25年間継続した妊婦の HTLV-1 抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証及び高精度スクリーニングシステム開発」研究班（主任研究者 増崎英明）平成23年度研究総括・分担報告書 pp 1-80, 平成24年3月.
- 2) 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会（会長 増崎英明）ATL（成人 T 細胞白血病・リンパ腫）ウイルス母子感染の予防-指導者用テキスト- pp 1-38, 平成21年3月.
- 3) 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会（会長 増崎英明）長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業（APP）報告書～20年のあゆみ～ pp 1-21, 平成20年3月.
- 4) 増崎英明. HTLV-1 母子感染防止-長崎県における24年間の取り組み-. 日本周産期新生児学会雑誌 2011; 47: 769-771
- 5) 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会（会長 増崎英明）平成23年度長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業（APP）報告書 平成24年3月.
- 6) 増崎英明. HTLV-1 母子感染について. 日本医師会雑誌 2011; 140: 808-811
- 7) 三浦清徳、増崎英明. HTLV-1. 臨床婦人科産科 2011; 65: 1029-1037
- 8) 築山尚史、三浦清徳、増崎英明. 母子感染の管理 -HTLV-1-. 臨床婦人科産科 2012; 66: 182-189.

PubMed

Display Settings: Abstract



J Immunoassay Immunochem. 2014;35(1):74-82. doi: 10.1080/15321819.2013.792832.

Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening.

Ishihara K¹, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S.

Author information

Abstract

The diagnosis of human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection has been widely examined by serologics. In the first screening tests, serological false negative and positive samples have been reduced thanks to advances in assay techniques that apply new emission agents and sensors. On the other hand, western blot (WB) remains problematic. For example, WB analysis yields many samples equivalent to antibody positive ones. To reduce the need for WB, an alternative testing strategy is required to detect HTLV-1 infection. Polymerase chain reaction (PCR) for the HTLV-1 provirus has recently been recommended for a final diagnosis of infection. However, although PCR is thought to be one element, the validation of detection performance for HTLV-1 infection between serological and molecular testing is not always clear. Thus, this study aimed to evaluate the accuracy and test the validity of an improved methodology for serological detection of HTLV-infection, as well as that of PCR. In conclusion, the high values of kappa-statistics are expected to deliver high quality in chemiluminescent enzyme immunoassay (or chemiluminescent immunoassay), while the problems with WB assays remain to be elucidated. As an alternative to WB, a combination of real-time qPCR and nested PCR is proposed as a suitable confirmatory test.

PMID: 24063618 [PubMed - indexed for MEDLINE]

MeSH Terms

LinkOut - more resources

PubMed Commons

[PubMed Commons home](#)

0 comments

[How to join PubMed Commons](#)