

診療ガイドライン(案)

「進行性家族性肝内胆汁うっ滞症」

近畿大学医学部奈良病院小児科

近藤 宏樹

1. 疾患概要

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(Progressive familial intrahepatic cholestasis ;以下 PFIC)は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性の肝内胆汁うっ滞症であり、多くは乳児期(1歳未満)に発症する(1,2,3)。発症の原因は、先天性な遺伝子異常である。現在までに3種類の異なる遺伝子異常が指摘されており、遺伝子異常に基づいてPFIC 1型、PFIC 2型、PFIC 3型の3病型に分類されている(表1)。

表1. PFIC(1型、2型、3型)の常染色体劣性遺伝子の形式等

	PFIC1型	PFIC2型	PFIC3型
遺伝子座	18q21	2q24	7q21
責任遺伝子	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>
トランスポーター	FIC1	BSEP	MDR3
発現部位	肝臓、胆管、小腸、膵臓、腎臓、胃	肝臓	肝臓
病態発症メカニズム	責任遺伝子 <i>ATP8B1</i> の遺伝子変異で FIC1 の機能が低下することにより毛細胆管脂質二重層が破綻し胆汁鬱滞が発症原因と考えられている。	責任遺伝子 <i>ABCB11</i> の遺伝子変異により胆汁酸トランスポーターBSEP の機能および発現量の低下が発症原因である。	責任遺伝子 <i>ABCB4</i> の遺伝子変異で MDR3 の機能が低下することにより、毛細胆管へと排泄された胆汁酸のミセル化機構が破綻し、胆汁酸の界面活性作用により、肝実質細胞、胆管細胞が障害を受けることが発症原因と考えられている。
診断方法	遺伝子診断+病理組織診断	遺伝子診断+病理組織診断・免疫染色	遺伝子診断+病理組織診断・免疫染色

2. 疫学

PFICの発症率は、欧米では5万から10万出生に1名の患者発生率であると推測されている(3)。また、生存率は、2010年に報告された全世界における調査では5歳で50%、20歳で10%程度と見積もられている。2014年に日本小児栄養消化器肝臓学会を中心に行われた全国調査では、本邦における患者数は70例程度であった。また、調査のできたPFIC2型患者のうち肝移植を受けた15症例については、ほとんどの症例が生後1か月から3か月に発症しており、全15症例中9症例が生後3か月までに初診に至っている。15症例中11症例が肝移植を受けたが、その時期は生後4~9か月が7例であった。残り3症例の肝移植

時期はそれぞれ 23 か月、57 か月、76 か月であった。PFIC3 型も本邦にて 3 例確認されている。

3. 臨床病型

(1) PFIC

PFIC 患者の 65-85%は生後 3 ヶ月までに発症し、生後 3-4 ヶ月で搔痒感が顕在化する。搔痒感は極めて強く、難治性であり睡眠障害をもたらす。PFIC1 型、PFIC2 型とも 70-80%が発症時に黄疸を認め、著明な成長障害を伴う。肝の線維化は急速に進み、最終的には遷延性黄疸、胆汁うっ滞は必発であり、肝硬変、肝不全による死亡に至る。PFIC1 型、PFIC2 型とも胆汁うっ滞性肝障害から肝硬変、肝癌、肝不全による死亡へと進行するが、その進行は PFIC2 型の方が PFIC1 型よりも早い(1,2,3)。PFIC3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である(4)。

(2) 良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC)

間欠的に症状を呈する軽症型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) と呼ばれており、PFIC1 型、PFIC2 型に対応して BRIC 1 型、BRIC 2 型と呼ばれている。遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない。BRIC にて発症した後、時間が経過して PFIC に移行する症例が報告されている(1,2,3)。

(3) 妊娠性肝内胆汁うっ滞症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy; ICP)

妊娠性肝内胆汁うっ滞症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy; ICP) は、母体の搔痒感を特徴とし、多くが妊娠第 2 三半期以降にみられる妊娠に特有の疾患で、わが国では比較的まれである。ICP の約 1/3 で *ABCB4* 遺伝子のヘテロ接合体変異が認められている。母体の予後はよいが、胎児合併症として早産や子宮内胎児死亡などがあり注意を要する。妊娠により肝内にうっ滞した胆汁酸が肝細胞膜を障害し血中に多量に放出され、この増加した血中胆汁酸が、母児へ合併症を引き起こすと考えられている。子宮内胎児死亡は妊娠後期に多くみられ、36~38 週までの早期娩出が有効であると考えられている。次回妊娠での再発率は 60~90%といわれている(1,2,3,4)。

4. 臨床所見

(1) PFIC1 型

PFIC1 型は、乳児期から遷延性黄疸として発症し、成長障害、肝不全へと進行する。また肝脾腫、著明な搔痒感を呈する。その他、低身長、特異的指趾(stubby fingers)を呈する。PFIC1 型の責任分子 *FIC1* は肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝外症状として下痢や膵炎、難聴をきたすこともある。間欠的に症状を呈する軽症

型の存在が知られ、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis; BRIC) 1 型と呼ばれているが、遺伝子変異と疾患の重症度の相関は知られていない(1,2,3,5,6)。

(2) PFIC2 型

PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 と比して肝不全への進行は早く、早期より肝硬変像を呈する。若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。また PFIC1 型と同様に、BRIC2 型が存在する(1,2,3,5,6)。

(3) PFIC3 型

PFIC3 型は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では PFIC1, 2 と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に血液検査で直接ビリルビン値、総胆汁酸、AST・ALT 高値とともに γ GTP 値も高値を示す(1,2,3,4)。PFIC3 は日本人では発症が極めて稀であると考えられている。

表 2. PFIC1 型、2 型、3 型の発症部位、血液像、肝組織像等

PFIC の型	症状等
PFIC1 型	<ul style="list-style-type: none"> •FIC1 の発現部位及び症状 肝臓のほか、腎臓、小腸、膵臓、蝸牛有毛細胞、膀胱、胃でも発現しているため、胆汁うっ滞性肝障害とともに、肝以外の症状として下痢や膵炎、くる病、成長障害、難聴をきたすことが特徴である。 •搔痒感:強度著明(難治性、睡眠障害) •血液検査 直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、γ GTP 値は正常もしくは軽度高値にとどまる。
PFIC2 型	<ul style="list-style-type: none"> •BSEP 発現部位及び症状 PFIC2 の責任分子 BSEP は、肝細胞細胞膜にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 と比して肝不全への進行は早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。くる病、成長障害がみられる。その他、門脈圧亢進症、コレステロール胆石、肝細胞癌や胆管細胞癌の合併が多い傾向を示す。 •搔痒感:強度著明(難治性、睡眠障害) •血液検査 PFIC1 と同様に直接ビリルビン、総胆汁酸および AST・ALT の高値を呈し、AFP も高値傾向を示すが、γ GTP 値は正常もしくは軽度高値である。

PFIC3 型	<p>・MDR3 の発現部位及び症状</p> <p>PFIC3 の責任分子 MDR3 は、肝実質細胞の毛細胆管側膜に発現し、当該膜の構成分子であるアミノリン脂質の内膜から外膜への移行を促進する。肝実質細胞から毛細胆管へと排泄された胆汁酸は、MDR3 の本機能を介し、アミノリン脂質、コレステロールとともにミセル化され、安定化する。PFIC3 では、MDR3 の機能低下に伴い、毛細胆管へと排泄された胆汁酸のミセル化機構が破綻するため、胆汁酸の界面活性作用により、肝実質細胞、毛細胆管細胞が毛細胆管側から障害を受け、病態が発症していると考えられている。</p> <p>・血液検査</p> <p>PFIC3 は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。PFIC3 では PFIC1, 2 と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に血液検査で直接ビリルビン値、総胆汁酸、AST・ALT 高値とともに γ GTP 値も高値を示す。</p>
---------	---

5. 参考となる検査所見

(1) PFIC1

血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸および AST/ALT の高値を呈するが、血清コレステロール、 γ GTP 値は上昇しない(1,2,3,5,6)。肝組織では、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる(PFIC2 では胆汁は無構造である)。FIC1 に対する有用な抗体がないため、免疫染色は困難である。

(2) PFIC2 型

PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはないが、PFIC1 型と比して肝不全への進行は早く、若年のうちに肝細胞癌を発症する例も知られている。血液検査では PFIC1 型と同様に直接ビリルビン、総胆汁酸および AST・ALT の高値を呈するが、 γ GTP 値は上昇しない(1,2,3,5,6)。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。免疫染色にて肝細胞毛細胆管側膜における BSEP の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

(3) PFIC3 型

PFIC3型ではPFIC1型、2型と異なり、一般的な胆汁うっ滞性疾患と同様に、血液検査で直接ビリルビ

ン値、総胆汁酸、AST・ALT高値とともに γ GTP値も高値を示す(1,2,4)。肝組織像では、門脈域の拡大、炎症細胞浸潤、細胆管の増生、小葉内の胆汁うっ滞があり胆汁栓が認められる(4)。免疫染色にて、同様に肝細胞毛細胆管側膜におけるMDR3の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

(4) PFIC4型

最近、血液検査では直接ビリルビン、総胆汁酸およびAST/ALTの高値を呈するが、 γ GTP値は上昇しない先天性胆汁うっ滞症の原因遺伝子の一つとして、タイトジャンクション構成分子の一つ *TJP2* 遺伝子のホモ接合変異例が同定され、OMIMにPFIC4型として登録された。今後、網羅的遺伝子解析により、これまで遺伝子検査にて原因遺伝子が同定されていないPFICの中で、本遺伝子や新たな原因遺伝子の同定が予想される(7)。

6. 診断の根拠となる検査所見

(1) 遺伝子検査

遺伝子検査にて両アレルに原因遺伝子の変異を認めれば、確定診断となる(1,2,3)。

- PFIC1型は、染色体18q21に存在しfamilial intrahepatic cholestasis 1 (FIC1)蛋白をコードする *ATP8B1* 遺伝子の変異によって発症する。FIC1の異常が胆汁うっ滞を来す機序は不明である。
- PFIC2型は、染色体2q24に存在し胆汁酸トランスポーターであるBSEP (bile salt export pump) 蛋白をコードする *ABCB11* 遺伝子の変異によって発症する。肝細胞から胆汁酸を分泌できず肝細胞内胆汁うっ滞をきたす。
- PFIC3型は、染色体7q21に存在しMDR3 (multi drug resistance 3) P糖蛋白をコードする *ABCB4* 遺伝子の変異によって発症する(4)。
- PFIC4型は、染色体9q21に存在し *TJP2* 蛋白をコードする *TJP2* 遺伝子の変異によって発症する。

(2) 病理組織検査

各PFICそれぞれの病理組織像には、ある程度の特徴が見られるが、病理所見はオーバーラップしており、病理組織像のみでは病型を区別することはできない(8)。それぞれに特徴につき以下に示す。

- PFIC1 型は、胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられることが特徴である。電子顕微鏡では毛細胆管内に Byler's bile と呼ばれる粗雑な胆汁の顆粒が認められる (PFIC2 では胆汁は無構造である)。FIC1 に対する有用な抗体がないため、免疫染色は困難である。
- PFIC2 型の責任分子 BSEP は、FIC1 と異なり肝細胞にのみ発現するため肝外症状をきたすことはない。肝組織では、巨細胞性肝炎が特徴的とされるが、全例で認められるものではない。また早期より肝硬変像を呈する。免疫染色にて肝細胞毛細胆管側膜における BSEP の染色性が欠

失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

- ・ PFIC3 型では門脈域の拡大、炎症細胞浸潤、細胆管の増生、小葉内の胆汁うっ滞があり胆汁栓が認められる。免疫染色にて、同様に肝細胞毛細胆管側膜における MDR3 の染色性が欠失または低下している。ただし、ミスセンス変異の場合には除外できない場合がある。

7. 診断基準

A. 主要症状および所見

1. 遷延する黄疸、白色便、脂肪便
2. 肝腫大

以上に加え、加齢とともに次の項目が加わる。

3. 体重増加不良、低身長
4. 著明な掻痒感
5. 鼻出血などの出血傾向、貧血

B. 検査所見

1. 血液検査所見

直接ビリルビン値・総胆汁酸・AST・ALT が高値である。

1 型 (FIC1 病) および 2 型 (BSEP 病) では AST・ALT の高値にもかかわらず γ -GTP が正常もしくは軽度高値、3 型 (MDR3 病) では γ -GTP は高値である。

2. 肝生検で下記の所見が認められる

光学顕微鏡所見： 1 型では胆汁うっ滞が小葉間胆管よりも毛細胆管でみられやすい。2 型では巨細胞性肝炎が特徴的であり、BSEP 蛋白が免疫染色で観察されない。早期より肝硬変像を呈する。

電子顕微鏡所見： 1 型では Byler bile が時に見られる。2 型では胆汁は無構造。

3. 遺伝子解析では *ATP8B1* (1 型)、*ABCB11* (2 型)、*ABCB4* (3 型) の各遺伝子のいずれかに異常を認めることが多い。

C. 参考所見

- ・ PFIC1 型では下痢、瘰癧、難聴をみることがある。
- ・ PFIC2 型は乳児早期に発症し、肝不全へ進行する速度が比較的早い。
- ・ PFIC3 型は、発症時期は乳児期に遷延性黄疸で発症するものから妊娠中に胆石症などで発症する例まで様々である。

< 診断のカテゴリー >

A. 1. 2. の症状があり、さらに 3. 4. 5. いずれかがある。B. 3. 遺伝子解析で異常を認める場合を確定例とする。

A. の症状があるが遺伝子解析を行わない場合は、BSEP 染色、Byler bile、 γ -GTP 値、C.などを参考に臨床診断する。

8. 重症度分類

診断基準を満たすものについて、身体障害認定基準を参考とし、以下のように分類する。

軽快者: 本症に起因する症状・所見がなく、治療を必要としない状態。

重症度1: 本症に起因する症状・所見があり治療を要するが、これによる身体活動の制限や介護を必要としない状態。

重症度2: 本症に起因する症状・所見のため、治療を要し、これによる身体活動の制限や介護を要する状態であるが、病状が可逆的またはその進行が緩やかで肝移植を急ぐ必要がない状態。

重症度3: 本症に起因する症状・所見、もしくは著しく QOL 低下を来す続発症により生命に危険が及んでいる状態、または早期に肝移植が必要な状態。

重症度分類は、以下の重症度判定項目により判定する。

【重症度判定項目】

1. 胆汁うっ滞の状態

1+. 持続的な顕性黄疸を認めるもの。

2. 易出血性

1+. 出血傾向、貧血のうち一つもしくは複数を認めるが、治療を要しない。

2+. 出血傾向、貧血のうち治療を必要とするものを一つもしくは複数を認める。

3+. 治療に抵抗し、対症療法として輸血を要する。

4. 皮膚搔痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

1+. 下記表の 1 程度の痒み

2+. 下記表の 2 または 3 程度の痒み

3+. 下記表の 4 程度の痒み

① 皮膚掻痒(白取の痒み重症度基準値のスコア)

程度	日中の症状	夜間の症状
0 なし	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない	ほとんど、あるいは全く痒みを感じない
1 軽微	時にムズムズするが、特に掻かなくても我慢できる	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどでもない。よく眠れる。
2 軽度	時には手がいき、軽く掻く程度。一度おさまり、あまり気にならない。	多少、痒みはあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
3 中等度	痒くなり、人前でも掻く。痒みのためにイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと描きすると一応は眠れるが、無意識のうちに眠りながら掻く
4 高度	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れない。しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。

5. 成長障害

- 1+. 身長 SD スコアが -1.5 SD 以下
- 2+. 身長 SD スコアが -2 SD 以下
- 3+. 身長 SD スコアが -2.5 SD 以下

6. 肝機能障害の評価: 血液データおよび症状

①血液データ

- 1+. 下記表の血液検査の中等度異常が 1 系列のみ認められるもの。
- 2+. 下記表の血液検査の中等度異常が 2 系列以上認められるもの。
- 3+. 下記表の血液検査の高度異常が 1 系列以上認められるもの。

②症状

- 1+. 下記表の腹水又は脳症を認めないもの。
- 2+ 下記表の腹水又は脳症の中等度の異常を認めるもの。
- 3+ 下記表の腹水又は脳症の高度異常を認めるもの。

検査項目/臨床所見	基準値	中等度の異常	高度異常
血清総ビリルビン (mg/dl)	0.3~1.2	2.0以上3.0以下	3.0超
血清アルブミン (g/dl) (BCG法)	4.2~5.1	3.0以上3.5以下	3.0未満
血小板数 (万/ μ l)	13~35	5以上10未満	5未満
プロトロンビン 時間 (PT) (%)	70超~130	40以上70以下	40未満
腹 水	—	腹水あり	難治性腹水あり
脳 症 (表1)	—	I度	II度以上

7. 身体活動制限: performance status

- 1+. 下記表のイに該当するもの
2+. 下記表のウまたはエに該当するもの
3+. 下記表のオに該当するもの

区 分	一 般 状 態
ア	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえるもの
イ	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできるもの 例え、軽い家事、事務など
ウ	歩行や身のまわりのことはできるが、時に少し介助が必要なこともあり、軽労働はできないが、日中の50%以上は起居しているもの
エ	身のまわりのある程度のことではできるが、しばしば介助が必要で、日中の50%以上は就床しており、自力では屋外への外出等がほぼ不可能となったもの
オ	身のまわりのこともできず、常に介助を必要とし、終日就床を強いられ、活動の範囲がおおむねベッド周辺に限られるもの

重症度判定

	軽快者	重症度1	重症度2	重症度3
胆汁うっ滞	－	1+	ND	ND
易出血性	－	1+	2+	3+
皮膚掻痒	－	1+	2+	3+
成長障害	－	1+	2+	3+
肝機能・血液データ	－	1+	2+	3+
肝機能・症状	－	1+	2+	3+
身体活動制限	－	1+	2+	3+

重症度判定項目の中で最も症状の重い項目を該当重症度とする。

胆汁うっ滞については、あれば重症度1以上。重症度2以上かどうかは他の6項目の状態によって決定され、必ずしも胆汁うっ滞の存在は必要とはしない。

9. 鑑別診断

新生児期、乳児期に黄疸を来す疾患として以下の鑑別疾患が挙げられる。

- 胆道閉鎖症
- アラジール症候群
- シトリン欠損症
- ミトコンドリア病
- 先天性胆汁酸代謝異常症
- 敗血症
- TORCH 症候群
- 遺伝性高チロシン血症
- ガラクトース血症
- 新生児ヘモクロマトーシス
- 新生児肝炎

10. 治療

A. 急性期治療

① 利胆剤

初期治療としてはPFICいずれも、ウルソデオキシコール酸、フェノバルビタールの内服が用いられる。

ウルソデオキシコール酸は、肝障害予防目的で初期の段階で全ての患児に使用される。また、リファンピシンも一時的に有効であることが多い。

②栄養療法

胆汁酸分泌不全により脂溶性ビタミンの欠乏状態であるため、ビタミンA、D、E、Kの補充や脂肪乳剤の点滴投与が行われる。また、乳児期の体重増加には、胆汁を必要とせず吸収される中鎖脂肪酸(MCT)が強化された、必須脂肪酸強化MCTフォーミュラ(MCTミルク)が用いられている。

③鎮痒剤

かゆみに対して、抗ヒスタミン薬、胆汁をキレートするためにコレスチラミンなどの陰イオン交換樹脂を用いる場合がある。また最近、ナルフラフィン塩酸塩の使用が試みられている。

B. 慢性期(安定期)治療

(1) 内科的治療

上記治療に加え、肝線維化が進行してくると肝硬変・慢性肝不全の治療が必要となる。易出血性や門脈圧亢進症に伴い腹水コントロールや胃食道静脈瘤の治療が必要となる。また肝腎症候群や肝肺症候群、肺高血圧症、肝性脳症、肝腫瘍の発症に十分注意し、腹部・心臓超音波検査、CTやMRIなどの画像検査、消化管内視鏡検査を定期的に行う。

(2) 外科的治療

掻痒の軽減や病気の進行を遅らせる目的で外胆汁瘻造設術を施行する場合がある(9,10)。肝硬変・慢性肝不全が進行し内科的なコントロールが不良となれば、最終的には肝移植の適応となる。PFIC2では根治的であるが、PFIC1型では肝移植施行後も小腸吸収不全は解消せず、さらに下痢の悪化やグラフト肝が脂肪肝となるなど必ずしも術後のQOLは良くない。また、肝移植後のPFIC2型において”再発”の報告があり、これはレシピエントのBSEPに対する自己抗体の出現によるものである(11,12)。

11. 確定診断後のフォローアップ指針

急性期を過ぎ、安定期に入ったら外来フォローとする。

(1) 一般評価

初期には1ヶ月1回、状態が落ち着けば3ヶ月に1回の外来評価を実施する。

- ・身長、体重測定
- ・末梢血液像、血液凝固機能検査、血液ガス分析
- ・肝酵素、直接・間接ビリルビン、コリンエステラーゼを含む一般的な血液生化学検査
- ・総胆汁酸、血漿アミノ酸分析
- ・ α フェトプロテインによる腫瘍の評価
- ・胸腹部 Xp、腹部・心臓超音波検査、CT・MRI などの画像検査、消化管内視鏡検査を適宜行う

(2) 神経学的評価

- ・発達チェック(乳児期は3ヶ月に1回、それ以降は年1回)
- ・掻痒が強く学習障害を伴うものの心理的ケア

12. 成人期の問題

肝移植症例を除いては成人期に生存する例はまれである。2型の場合、肝移植後のフォローは標準的に肝移植後の管理に準ずる。PFIC2型では根治的であるが、BSEPに対する自己抗体の出現による”再発”の報告(11,12)があり注意を要する。PFIC1型ではグラフト肝の脂肪化や難治性掻痒感、胆汁性下痢のコントロールに難渋するため必ずしもQOLは良くない。小児消化器病医との連携が大切である。

13. 文献

1. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Jacquemin E. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36 Suppl 1:S26-35.
2. Canalicular ABC transporters and liver disease. Nicolaou M, Andress EJ, Zolnercijs JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. J Pathol. 2012;226:300-315.
3. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1.
4. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Semin Liver Dis. 2010;30:134-146.
5. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, Wali S, Blanchard S, Nielsen IM, Bourke B, McQuaid S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Klomp L, Houwen R, Bacchetti P, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Shneider B, Nemeth A, Sokal E, Freimer NB, Knisely AS, Rosenthal P, Whittington PF, Pawlowska J, Thompson RJ, Bull LN. J Hepatol. 2010;53:170-178.
6. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, Bernard O,

Jacquemin E. *Hepatology*. 2010;51:1645–1655.

7. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, Logan CV, Newbury LJ, Kamath BM, Ling S, Grammatikopoulos T, Wagner BE, Magee JC, Sokol RJ, Mieli-Vergani G; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Smith JD, Johnson CA, McClean P, Simpson MA, Knisely AS, Bull LN, Thompson RJ. *Nat Genet*. 2014;46:326–328.

8. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. *Semin Liver Dis*. 2011;31:3–10.

9. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, Kuebler JF. *J Pediatr Surg*. 2012;47:501–505.

10. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome. van der Woerd WL, Kokke FT, van der Zee DC, Houwen RH. *J Pediatr Surg*. 2015;50:1846–1849.

11. Autoimmune BSEP disease: disease recurrence after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. Kubitz R, Dröge C, Kluge S, Stross C, Walter N, Keitel V, Häussinger D, Stindt J. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48:273–84.

12. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. Stindt J, Kluge S, Dröge C, Keitel V, Stross C, Baumann U, Brinkert F, Dhawan A, Engelmann G, Ganschow R, Gerner P, Grabhorn E, Knisely AS, Noli KA, Pukite I, Shepherd RW, Ueno T, Schmitt L, Wiek C, Hanenberg H, Häussinger D, Kubitz R. *Hepatology*. 2016;63:524–537.