

潰瘍性大腸炎診療における 血清アミロイド A (SAA) の有用性

仲瀬裕志^{1),*} 江崎幹宏²⁾ 高取良枝³⁾
貝瀬俊彦³⁾ 山田俊幸⁴⁾

要約

潰瘍性大腸炎 (UC) の治療目標は近年、臨床的寛解から内視鏡的寛解へと、より高次の目標が重視されるようになった。疾患活動性の評価には C 反応性蛋白 (CRP) や便中カルプロテクチン (FC) などのバイオマーカーが広く用いられているが、血清アミロイド A (SAA) は CRP よりも鋭敏な炎症マーカーとなる可能性があり注目される。SAA はおもに肝臓で産生される急性期蛋白であり、IL-1 β と IL-6 および/または TNF- α の刺激で相乗的に誘導される。UC では血清 SAA 値が重症度と関連し、大腸内視鏡スコア (MES) 0/1 の判別に関して、SAA の判別能は CRP よりも高く FC に匹敵することが報告された。また、CRP 陰性例でも SAA の変動が観察されたことから、CRP 陰性例における病勢評価にも有用な可能性がある。さらに、SAA 発現は IL-1 α より IL-1 β の影響が強く、IL-1 β 高活性はグルココルチコイド受容体 β (GR β) の発現促進を介してステロイド反応性に関与するとされるため、SAA 高値がステロイド反応性の間接的な指標となる可能性がある。JAK 阻害薬であるフィルゴチニブの SELECTION 試験で SAA は UC 疾患活動性と相関し、フィルゴチニブ投与後早期の SAA 低値はその後の臨床的改善と関

連していた。SAA を活用することで、ステロイド反応性の予測やフィルゴチニブに対する治療効果判定など、UC の治療最適化への活用が期待される。

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、おもに大腸の粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明のびまん性非特異性炎症性疾患である¹⁾。おもに血便、粘血便、下痢または血性下痢を呈し、多くの患者は再燃と寛解を繰り返す¹⁾。

UC の治療では、従来、これらの症状の改善を目的とした臨床的寛解を目標としてきたが、臨床的寛解を達成しても内視鏡的寛解に至らない症例の存在が明らかとなってきた²⁾。そのため、近年はより高次の目標である内視鏡的寛解 (粘膜治癒) をめざすことが、長期的な疾患予後改善のためには重要とされている^{2,3)}。治療薬としては、軽症例の寛解導入や寛解維持には 5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid : 5-ASA) 製剤を用い、中等症以上の症例における寛解導入にはステロイドを用いる。さらに、ステロイド抵抗性・依存性の難治例には、生物学的製剤やヤヌスキナーゼ (Janus kinase : JAK) 阻害薬などの advanced therapy が治療選択肢となる^{4,5)}。

Key words : 潰瘍性大腸炎, 炎症性腸疾患, 血清アミロイド A, SAA

¹⁾ 札幌医科大学 医学部内科学講座 消化器内科学分野 ²⁾ 佐賀大学 医学部内科学講座 消化器内科

³⁾ ギリアド・サイエンシズ株式会社 ⁴⁾ 群馬パース大学 医療技術学部 検査技術学科 *Corresponding author

UCの疾患活動性のモニタリングでは血液、糞便、または尿中バイオマーカーが日常診療で活用され(表1)^{6~16)}、国際的な指針であるSTRIDE-IIではC反応性蛋白(C-reactive protein:CRP)と便中カルプロテクチン(fecal calprotectin:FC)が推奨されている³⁾。一方、血清アミロイドA(serum amyloid A:SAA)はCRPよりも鋭敏な炎症マーカーとなりうる可能性が複数の論文で報告されている^{17,18)}。さらに、SAAはUCのみならず、関節リウマチ、感染症、冠動脈疾患などの心血管疾患、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease:COPD)などの肺疾患、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(chronic rhinosinusitis with nasal polyps:CRSwNP)など多様な疾患における疾患活動性マーカーとしての有用性が期待されている^{19~23)}。

本稿では、SAAの生物学的特性、疾患活動性評価に関するSAAとCRPの違い、ステロイド反応性の予測におけるSAAの可能性を中心に、UC診療におけるSAAの臨床的有用性を解説する。

I SAAの基礎:生物学的特性および発現誘導の機序

SAAは104個のアミノ酸からなる急性期蛋白であり⁸⁾、炎症性疾患の急性期には発現レベルが通常時の約1000倍に達する^{24,25)}。ヒトではSAA1, 2, 4のアイソフォームが確認されており、このうち急性期蛋白として機能するのはSAA1とSAA2である⁸⁾。SAAはおもに肝臓で産生されるが^{8,26)}、ほかに大腸などでの産生も報告されており⁸⁾、多様な細胞で発現する。また、SAAは二次性アミロイドーシスの沈着蛋白であるアミロイドA(amyloid A:AA)の前駆物質でもあり、SAA高値の持続は二次性アミロイドーシスの発症・進展のリスク因子とされる^{27,28)}。

SAAは主として炎症性サイトカイン刺激によって産生され、そのなかでもIL-1 β がもっとも重要な誘導因子である。IL-6単独刺激では

SAA発現は限定的であるのに対し、IL-1 β 単独で明確な誘導が認められ、さらにIL-6やTNF- α との共刺激により、培養肝細胞におけるSAA転写は著明に増強される^{29~32)}。このIL-1 β を基軸とした相乗的誘導は急性期反応におけるSAA上昇の主要なメカニズムと考えられているが、IFN- γ 、TGF- β の関与を示唆する報告もある^{33,34)}。また、炎症性サイトカインの種類だけでなく、その刺激順序もSAA発現に影響を及ぼすことが報告されている。*in vitro*でIL-1 β とIL-6の刺激順序がSAA2プロモーター活性に及ぼす影響を検討したところ、IL-1 β の先行、あるいはIL-6と同時に刺激した場合にSAAプロモーター活性が高まることが示された³⁵⁾。IL-1 β がSAA2プロモーターやIL-6シグナル伝達経路に影響し、後続のIL-6刺激に対する応答性を高めると解釈され、炎症カスケードにおけるIL-1 β →IL-6の生理学的な順序がSAA誘導に重要と考えられる。

CRPとSAAは炎症性サイトカインによって発現誘導を受ける点は共通しているが、CRPがIL-1 α/β の影響を同程度に受けるのに対し、SAAはIL-1 β の影響をより強く受ける³⁰⁾。また、転写調節でもCRPとSAAはともにSTAT3応答配列を介して発現する^{36,37)}が、SAAの転写はSTAT3とNF- κ Bの活性化により調節され、これらの転写因子の相互作用が重要であることが報告されている³⁷⁾。このような発現機序の違いにより、SAAとCRPの挙動が異なる可能性がある。なお、SAAは炎症性サイトカインにより発現が誘導される急性期蛋白であるが、逆にSAAが炎症性サイトカインを誘導することも報告されている³⁸⁾。

II UCの内視鏡的活動度評価におけるSAAの意義

UCの重症化に伴いSAAは高値となる³⁹⁾。CRPはUCの活動性マーカーとして広く用いられているが、SAAもあわせて測定することで、内視鏡的活動度の予測精度が向上すると期待される^{17,40)}。

大腸内視鏡スコア (Mayo endoscopic score : MES) 0/1 判別能を各種バイオマーカーで評価したところ、SAA は ROC 解析での AUC が 0.69 であり、カットオフ値 3.2 mg/L で感度 80%、特異度 58% を示し、CRP (AUC 0.56, カットオフ値 0.12 mg/dL で感度 34%, 特異度 81%) よりも高く、FC (AUC 0.68, カットオフ値 174 μ g/g で感度 75%, 特異度 57%) に匹敵した¹⁴⁾。この結果から SAA は MES 0/1 の判別に有用である可能性が示唆された。また、SAA のみならず、血中ヘモグロビン (Hb) 濃度、便中 Hb 濃度を、CRP や FC と組み合わせることが UC 患者の診断や疾患活動性評価に有用とする報告もある^{41,42)}。

一方、罹患期間が長期 (≥ 16 年) に及ぶ症例では、SAA と CRP で内視鏡的活動度の予測能に有意差はなかったとする報告もあり¹⁷⁾、患者背景によって有用性が異なる可能性があることに留意が必要である。

Ⅲ ステロイド投与下での SAA 測定の臨床的有用性

ステロイド投与下にある UC 患者において、血清 SAA は CRP と比較して炎症を鋭敏に検出できるバイオマーカーである可能性が示唆されている^{6,7,43)}。その他、CRSwNP における鼻茸組織中の SAA 高値とステロイドの反応性低下の関連を示した報告もある²³⁾。

UC 患者を対象に SAA と CRP の経時的推移を検討した症例報告では、CRP はステロイド (プレドニゾン) 投与によって陰性化する一方で、SAA は臨床症状に応じて軽度上昇 (文献 7 の症例 3 : 初発, 14 歳女性, ステロイド長期内服例), あるいは正常上限付近 (8.0 mg/L) での変動 (文献 7 の症例 4 : 再燃, 25 歳女性) が確認された⁷⁾。CRP 陰性 UC 例における疾患活動性の予測に対する SAA の有用性を示唆した報告^{6,42)} もあることを考慮すると、CRP と比較して変動幅の大きい SAA がより正確に腸管炎症を反映する可能性がある。このように、UC の再燃判定やステロイド減量などの治療方針決定

における SAA の有用性が期待されるが、ステロイドは SAA 産生を促進する作用も有する^{44~46)} ことから、今後のさらなる検討が必要である。

Ⅳ ステロイド反応性予測に対する SAA の可能性

ステロイドホルモンであるグルココルチコイド (glucocorticoid : GC) は、細胞質内のグルココルチコイド受容体 (glucocorticoid receptor : GR) に結合する。ヒトの GR には GR α と GR β のアイソフォームが存在し、GR α が抗炎症作用に関与する^{47,48)}。一方、GR β は GC には結合せず、GR α の機能を抑制することが知られている^{47,48)}。ところで、IL-1 β は GR α と GR β の発現に影響を及ぼすことが知られている。CRSwNP の鼻茸組織検体で IL-1 β 刺激後に GR α と GR β の発現量を測定したところ、GR β の増加が GR α よりも大きく、IL-1 β 濃度依存的に GR α /GR β 比は低下した⁴⁸⁾。UC 患者の大腸粘膜細胞における検討では、GC 感受性群では GR α の発現が高く、GC 抵抗性群では GR β が高かった⁴⁷⁾。これらの研究から、GC 抵抗例では、IL-1 β の高発現により GR β 発現が誘導され GC 抵抗性を示す機序が推論される。また、ステロイド依存性 UC 患者の大腸粘膜では、非依存性患者よりも IL-1 β の発現が高かったことも報告⁴⁹⁾ されており、UC 難治例では IL-1 β 高活性の状態にあることが推論される。前述のように IL-1 β は IL-6 に先行して作用することで SAA 誘導を相乗的に高める³⁵⁾ ことから、SAA 高値は IL-1 β 高活性の状態を反映するとも考えられる。これらをふまえると、UC 患者における治療前の SAA 評価は IL-1 β 活性の間接的評価につながり、ステロイド反応性を予測するうえで有用な可能性がある。

Ⅴ フィルゴチニブの臨床試験における SAA の推移

フィルゴチニブは JAK1 を優先的に阻害する JAK 阻害薬である。中等症~重症の活動性 UC 患者を対象としたプラセボ対照試験 (第 II b/III 相

表1 UCの診療で用いられるバイオマーカー

| バイオマーカー | 検体 | 生物学的特性 | バイオマーカーとしての特徴 | 保険点数 (2025年11月) |
|---------|----|---|---|---|
| CRP | 血液 | <ul style="list-style-type: none"> 急性期蛋白 IL-6をはじめとする炎症性サイトカインにより誘導 おもに肝臓で産生 | <ul style="list-style-type: none"> 炎症性腸疾患の疾患活動性評価に利用される主要なバイオマーカーであるが、低値であっても内視鏡的活動度が低いとは限らない 低コスト・迅速・再現性が良好 急性期や重症UCで有用 | 16 |
| SAA | 血液 | <ul style="list-style-type: none"> 急性期蛋白 IL-6をはじめとする炎症性サイトカインにより誘導 おもに肝臓で産生 | <ul style="list-style-type: none"> ステロイド投与下のCRP陰性例でもUCの疾患活動性を評価可能 MES 0/1判別能は、CRPよりも高く、FCと同程度 | 47 |
| LRG | 血液 | <ul style="list-style-type: none"> LRGは炎症時に誘導される糖タンパク質 IL-6をはじめとする炎症性サイトカインにより誘導 肝細胞・好中球・腸上皮細胞などで産生 | <ul style="list-style-type: none"> UCの内視鏡的活動度と強く相関 CRP陰性例でも疾患活動性の評価に有用 感染性腸炎/腫瘍でも上昇 FC・FITよりも粘膜治癒の予測能が劣る場合あり | 268 |
| FC | 糞便 | <ul style="list-style-type: none"> 好中球由来のタンパク質 S100タンパク質ファミリーに属し、S100A8とS100A9からなるヘテロ二量体 好中球・マクロファージが腸管粘膜炎症で分泌 | <ul style="list-style-type: none"> UCの活動性、治療反応、再燃予測に有用 粘膜治癒との強い相関 非侵襲的マーカー 大腸癌やポリープ、憩室炎を有する症例、プロトンポンプ阻害薬・非ステロイド性消炎薬を服用している症例では測定値が高くなる可能性あり | 268 |
| 便潜血反応 | 糞便 | <ul style="list-style-type: none"> 便中のヘモグロビン | <ul style="list-style-type: none"> 粘膜治癒検出に優れる 低コスト 非侵襲的マーカー 偽陽性(痔核や炎症性ポリープからの出血、女性の場合は経血)、偽陰性(右側結腸での再燃では検出感度が低下)の問題あり | 糞便中ヘモグロビン定性: 37 糞便中ヘモグロビン: 41 糞便中ヘモグロビンおよびトランスフェリン定性・定量: 56 |
| PGE-MUM | 尿 | <ul style="list-style-type: none"> PGE₂の尿中主要代謝産物 PGE₂と異なり安定性が高く、日内変動がない | <ul style="list-style-type: none"> PGE-MUMのレベルは内視鏡的寛解、組織学的寛解、粘膜治癒と関連 内視鏡/組織学的治癒の予測能はFCと同等 非侵襲的マーカー | 187 |

CRP: C反応性蛋白, ELISA: 酵素免疫測定法, FC: 便中カルプロテクチン, FEIA: 蛍光酵素免疫測定法, FIT: 免疫学的便潜血検査, IL: インターロイキン, LA: ラテックス凝集法, LRG: ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコпротеイン, MES: 大腸内視鏡スコア, PGE₂: プロスタグランジン E₂, PGE-MUM: プロスタグランジン E 主要代謝物, SAA: 血清アミロイド A, UC: 潰瘍性大腸炎 (文献 6~16 より作成)

保険点数に関する備考
(2025年11月)

・SAAをCRP定性またはCRP定量とあわせて測定した場合は、主たるもののみ算定

・同上

・LRGと、カルプロテクチンまたは大腸内視鏡検査を同一月中にあわせて行った場合は、主たるもののみ算定

- ・慢性的な炎症性腸疾患の診断補助が目的の場合、ELISA法、FEIA法、イムノクロマト法、LA法または金コロイド凝集法により測定した場合に算定。ただし、腸管感染症が否定され、下痢、腹痛や体重減少などの症状が3ヵ月以上持続する患者であって、肉眼的血便が認められない患者において、慢性的な炎症性腸疾患が疑われる場合の内視鏡前の補助検査として実施。また、その要旨を診療録および診療報酬明細書の摘要欄に記載
- ・病態把握が目的の場合、ELISA法、FEIA法、金コロイド凝集法、イムノクロマト法またはLA法により測定した場合に、3ヵ月に1回を限度として算定。ただし、医学的な必要性から、本検査を1ヵ月に1回行う場合には、その詳細な理由および検査結果を診療録および診療報酬明細書の摘要欄に記載
- ・慢性的な炎症性腸疾患の診断補助または病態把握を目的として、本検査および大腸内視鏡検査を同一月中にあわせて行った場合は、主たるもののみ算定

- ・ヘモグロビン検査を免疫クロマト法で行った場合は、糞便中ヘモグロビン定性として算定
- ・ヘモグロビン検査を金コロイド凝集法による定量法で行った場合は、糞便中ヘモグロビンとして算定

- ・PGE-MUM(尿)は、UC患者の病態把握の補助を目的として、尿を検体とし、CLEIA法により測定した場合に、3ヵ月に1回を限度として算定。ただし、医学的な必要性から、本検査を1ヵ月に1回行う場合には、その詳細な理由および検査結果を診療録および診療報酬明細書の摘要欄に記載
- ・UCの病態把握を目的として、カルプロテクチン(糞便)、LRGまたは大腸内視鏡検査を同一月中にあわせて行った場合は、主たるもののみ算定

CRP：C反応性蛋白，ELISA：酵素免疫測定法，FC：便中カルプロテクチン，FEIA：蛍光酵素免疫測定法，FIT：免疫学的便潜血検査，IL：インターロイキン，LA：ラテックス凝集法，LRG：ロイシンリッチ α 2グリコプロテイン，MES：大腸内視鏡スコア，PGE₂：プロスタグランジンE₂，PGE-MUM：プロスタグランジンE主要代謝物，SAA：血清アマロイドA，UC：潰瘍性大腸炎（文献6～16より作成）

SELECTION 試験)⁵⁰⁾では、フィルゴチニブ 200 mg の有効性・安全性の検討に加えて、探索的評価項目として SAA の推移も検討された。ベースラインでは、血清 SAA は疾患活動性を表す Mayo スコアと正の相関を示し、群間比較では、SAA は生物学的製剤の既治療患者、ステロイド併用患者でいずれも対照群と比較して有意に高かった⁵¹⁾。さらに、ベースライン時の SAA 高値は、フィルゴチニブ投与 10 週時の内視鏡的寛解率低値との相関が認められた⁵¹⁾。

フィルゴチニブ投与後の推移をみてみると、4 週、10 週目の SAA は、ベースラインとくらべて有意に低かった⁵¹⁾。また、生物学的製剤の治療歴の有無にかかわらず、ベースラインから投与 10 週時の SAA 値の減少幅は、プラセボ群とくらべてフィルゴチニブ群で有意に大きかった⁵¹⁾。さらに、フィルゴチニブによる SAA 低値は臨床的改善(症状改善および内視鏡所見改善)と関連していた⁵¹⁾。

おわりに

本稿では、UC 診療における血清 SAA の臨床的有用性について解説した。SAA は CRP よりも炎症に対する感度が高く、とくにステロイド投与下でも病勢を鋭敏に反映するバイオマーカーとして注目される。ステロイド依存 UC 患者の大腸粘膜では IL-1 β の発現が高く、また、SAA の発現は IL-1 β 刺激によって誘導されるため、SAA 高値を IL-1 β 高活性の間接的な指標として用いることでステロイド反応性を予測できる可能性がある。JAK 阻害薬であるフィルゴチニブの臨床試験では、SAA は UC 疾患活動性と相関し、フィルゴチニブ投与後の SAA 低下は臨床効果と関連した。血清 SAA を活用することで、ステロイド反応性の予測、フィルゴチニブに対する治療効果判定など、UC の治療最適化への活用が期待される。

【利益相反】 仲瀬裕志、江崎幹宏はギリアド・サイエンシズ株式会社、および EA ファーマ株式会社より講演料等を受領している。高取良枝、貝瀬俊彦はギリアド・サ

イエンシズ株式会社の社員である。山田俊幸は開示すべき利益相反はなし。本論文の作成・投稿に関する費用はギリアド・サイエンシズ株式会社、エーザイ株式会社、および EA ファーマ株式会社が負担した。

【謝 辞】 本論文のメディカルライティングは EMC 株式会社 LESPEDEZA 事業部の藤田貴志が支援した。

文 献

- 1) 難病情報センター. 潰瘍性大腸炎(指定難病 97). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/218> (2025 年 11 月 7 日閲覧)
- 2) 久松理一. 炎症性腸疾患: 診断と治療の最前線. *Gastroenterol Endosc* 2019;61:1523-37.
- 3) Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021;160:1570-83.
- 4) 日本消化器病学会. 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020 (改訂第 2 版). https://www.jsge.or.jp/committees/guideline/guideline/pdf/ibd2020_.pdf (2025 年 11 月 17 日閲覧)
- 5) 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班). 令和 6 年度 改訂版 (令和 7 年 3 月 31 日) 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. <http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf> (2025 年 11 月 17 日閲覧)
- 6) 吉田成人, 春間賢, 松村俊二, 青木信也, 山下直人, 楠裕明ほか. SAA (血清アミロイド A 蛋白) による潰瘍性大腸炎の活動度の評価. *医と薬学* 1999;41:1013-7.
- 7) 久田研, 大日方薫, 鈴木竜洋, 勝又清恵, 保坂篤人, 小口学ほか. 炎症性腸疾患における血清アミロイド A 蛋白の検討. *日小児栄養消病会誌* 2001; 15:15-20.
- 8) De Buck M, Gouwy M, Wang JM, Van Snick J, Opdenakker G, Struyf S. Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) variants and their concentration-dependent functions during host insults. *Curr Med Chem* 2016;23:1725-55.
- 9) 武富啓展, 江崎幹宏. I. 潰瘍性大腸炎診療におけるバイオマーカーの有用性. *日本大腸肛門病会誌* 2023;76:559-66.
- 10) Nowak JK, Kalla R, Satsangi J. Current and emerging biomarkers for ulcerative colitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2023;23:1107-19.
- 11) Hong SM, Baek DH. Diagnostic procedures for

- inflammatory bowel disease: Laboratory, endoscopy, pathology, imaging, and beyond. *Diagnostics* (Basel) 2024;14:1384.
- 12) Ondriš J, Husák R, Ďurina J, Malicherová Jurková E, Bošák V. Serum biomarkers in diagnosis and clinical management of inflammatory bowel disease: anything new on the horizon? *Folia Biol* (Praha) 2024;70:248–61.
 - 13) Bu S, Cheng X, Chen M, Yu Y. Ulcerative colitis: Advances in pathogenesis, biomarkers, and therapeutic strategies. *Pharmgenomics Pers Med* 2025; 18:219–38.
 - 14) 秋田浩太郎, 横山佳浩, 下森雄太, 山川司, 林優希, 風間友江ほか. 炎症性腸疾患のバイオマーカーにおける血清アミロイド A の有用性の検討. 日本炎症性腸疾患学会学術集会プログラム・抄録集 2025;16:86.
 - 15) 厚生労働省. 令和6年医科診療報酬点数表. <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001251499.pdf> (2025年11月14日閲覧)
 - 16) Elsevier. 今日の臨床サポート. <https://clinicalsup.jp/jpoc/shinryou.aspx?File=ika%2findex.html> (2025年11月14日閲覧)
 - 17) Wakai M, Hayashi R, Tanaka S, Naito T, Kumada J, Nomura M, et al. Serum amyloid A is a better predictive biomarker of mucosal healing than C-reactive protein in ulcerative colitis in clinical remission. *BMC Gastroenterol* 2020;20:85.
 - 18) Stute M, Kreysing M, Zorn M, Michl P, Gauss A. Serum amyloid A as a potential biomarker in inflammatory bowel diseases, especially in patients with low C-reactive protein. *Int J Mol Sci* 2024;25:1177.
 - 19) Sorić Hosman I, Kos I, Lamot L. Serum amyloid A in inflammatory rheumatic diseases: a compendious review of a renowned biomarker. *Front Immunol* 2021;11:631299.
 - 20) Abouelasrar Salama S, Gouwy M, Van Damme J, Struyf S. The turning away of serum amyloid A biological activities and receptor usage. *Immunology* 2021;163:115–27.
 - 21) Shridas P, Tannock LR. Role of serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2019;30:320–5.
 - 22) Vietri L, Fui A, Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Sestini P, et al. Serum amyloid A: a potential biomarker of lung disorders. *Respir Investig* 2020;58:21–7.
 - 23) Lu H, Lin XS, Yao DM, Zhuang YY, Wen GF, Shi J, et al. Increased serum amyloid A in nasal polyps is associated with systemic corticosteroid insensitivity in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:401–8.
 - 24) Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
 - 25) McAdam KP, Sipe JD. Murine model for human secondary amyloidosis: genetic variability of the acute-phase serum protein SAA response to endotoxins and casein. *J Exp Med* 1976;144:1121–7.
 - 26) Thorn CF, Lu ZY, Whitehead AS. Tissue-specific regulation of the human acute-phase serum amyloid A genes, SAA1 and SAA2, by glucocorticoids in hepatic and epithelial cells. *Eur J Immunol* 2003; 33:2630–9.
 - 27) 本多紘二郎, 滝澤始. 血清アミロイド A 蛋白 (SAA). *内科* 2020;125:804–5.
 - 28) 右田清志. 第7回 自己炎症疾患に合併するアミロイドーシス. *炎症と免疫* 2012;20:400–7.
 - 29) De Buck M, Gouwy M, Wang JM, Van Snick J, Proost P, Struyf S, et al. The cytokine-serum amyloid A-chemokine network. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;30:55–69.
 - 30) Smith JW, McDonald TL. Production of serum amyloid A and C-reactive protein by HepG2 cells stimulated with combinations of cytokines or monocyte conditioned media: the effects of prednisolone. *Clin Exp Immunol* 1992;90:293–9.
 - 31) Raynes JG, Eagling S, McAdam KP. Acute-phase protein synthesis in human hepatoma cells: differential regulation of serum amyloid A (SAA) and haptoglobin by interleukin-1 and interleukin-6. *Clin Exp Immunol* 1991;83:488–91.
 - 32) Steel DM, Whitehead AS. Heterogeneous modulation of acute-phase-reactant mRNA levels by interleukin-1 beta and interleukin-6 in the human hepatoma cell line PLC/PRF/5. *Biochem J* 1991;277 (Pt 2):477–82.
 - 33) Matsumura T, Hayashi H, Takii T, Thorn CF, Whitehead AS, Inoue J, et al. TGF-beta down-regulates IL-1alpha-induced TLR2 expression in murine hepatocytes. *J Leukoc Biol* 2004;75:1056–61.
 - 34) Edbrooke MR, Woo P. Regulation of human SAA gene expression by cytokines. In: Pepys M, editor. *Acute Phase Proteins in the Acute Phase Response*. London: Springer-Verlag; 1989. p.21–7.
 - 35) Uhlar CM, Whitehead AS. The kinetics and magnitude of the synergistic activation of the serum amyloid A promoter by IL-1 beta and IL-6 is determined by the order of cytokine addition. *Scand J Immunol* 1999;49:399–404.
 - 36) Zhang D, Sun M, Samols D, Kushner I. STAT3 participates in transcriptional activation of the C-reactive

- tive protein gene by interleukin-6. *J Biol Chem* 1996;271:9503-9.
- 37) Hagihara K, Nishikawa T, Matsumura A, Song J, Tanaka T, Yoshizaki K. Analysis of cytokine-driven serum amyloid A expression based on the clinical results of IL-6 blocking therapy: a new cis-acting mechanism of STAT3. *Inflammation Regenerat* 2006;26:453-9.
 - 38) Chen R, Chen Q, Zheng J, Zeng Z, Chen M, Li L, et al. Serum amyloid protein A in inflammatory bowel disease: from bench to bedside. *Cell Death Discov* 2023;9:154.
 - 39) den Hartigh LJ, May KS, Zhang XS, Chait A, Blaser M. Serum amyloid A and metabolic disease: evidence for a critical role in chronic inflammatory conditions. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1197432.
 - 40) Isaac A, Keddeas MW, Abd Elhady AA, Khatab SM, Elgohary SA, El Baz HS. Serum amyloid A as a non-invasive predictive biomarker of mucosal healing in ulcerative colitis patients. *Egypt J Immunol* 2024;31:130-44.
 - 41) Bahaa A, Elbaz T, Elmakhzangy H, Shehata M, Abd El-Kareem D, Gaber A, et al. Assessment of IBD disease activity by interleukin-6 and serum amyloid A in relation with fecal calprotectin and endoscopic indices. *Arab J Gastroenterol* 2024;25:299-305.
 - 42) 片山孝次, 後藤剛, 宇賀田恵美, 千田靖子. 内科系患者における便中ヘモグロビン濃度の検討. *医学検査* 2002;51:1043-7.
 - 43) 浦上尚之, 遠藤豊, 船津康裕, 加藤健史, 唐沢隆文, 服部隆志ほか. 潰瘍性大腸炎治療における血清アミロイド A 蛋白測定の有用性. *日本大腸肛門病会誌* 2000;53:798.
 - 44) Su Q, Weindl G. Glucocorticoids and toll-like receptor 2 cooperatively induce acute-phase serum amyloid A. *Pharmacol Res* 2018;128:145-52.
 - 45) Thorn CF, Whitehead AS. Differential glucocorticoid enhancement of the cytokine-driven transcriptional activation of the human acute phase serum amyloid A genes, SAA1 and SAA2. *J Immunol* 2002; 169:399-406.
 - 46) de Seny D, Cobraiville G, Charlier E, Neuville S, Esser N, Malaise D, et al. Acute-phase serum amyloid a in osteoarthritis: regulatory mechanism and proinflammatory properties. *PLoS One* 2013;8: e66769.
 - 47) Zhang H, Ouyang Q, Wen ZH, Fiocchi C, Liu WP, Chen DY, et al. Significance of glucocorticoid receptor expression in colonic mucosal cells of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1775-8.
 - 48) Wang Z, Li P, Zhang Q, Lv H, Liu J, Si J. Interleukin-1 β regulates the expression of glucocorticoid receptor isoforms in nasal polyps in vitro via p38 MAPK and JNK signal transduction pathways. *J Inflamm (Lond)* 2015;12:3.
 - 49) Yokoyama Y, Yamakawa T, Hayashi Y, Kazama T, Hirayama D, Nakase H. P066 exploration of critical molecules for optimizing treatment by analyzing inflammatory cytokines in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:S171-2.
 - 50) Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397:2372-84.
 - 51) Nakase H, Danese S, Reinisch W, Ritter T, Liang Y, Wendt E, et al. Mediators of filgotinib treatment effects in ulcerative colitis: Exploring circulating biomarkers in the phase 2b/3 SELECTION Study. *Inflamm Bowel Dis* 2025;31:1095-108.

Usefulness of Serum Amyloid A (SAA) Measurement in the Management of Ulcerative Colitis

Hiroshi Nakase^{1),*}, Motohiro Esaki²⁾, Yoshie Takatori³⁾,
Toshihiko Kaise³⁾ and Toshiyuki Yamada⁴⁾

¹⁾*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine*

²⁾*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University*

³⁾*Gilead Sciences K.K.*

⁴⁾*Department of Clinical Engineering, Faculty of Medical Science and Technology, Gunma Paz University*

*Corresponding author

In recent years, treatment targets in ulcerative colitis (UC) have shifted from clinical remission to the higher goal of endoscopic remission. Biomarkers such as C-reactive protein (CRP) and fecal calprotectin (FC) are widely used to assess disease activity; however, serum amyloid A (SAA) has attracted attention as a potentially more sensitive inflammatory marker than CRP. SAA is an acute-phase protein mainly produced in the liver and is synergistically induced by interleukin (IL)-1 β , IL-6 and/or tumor necrosis factor (TNF)- α . In UC, SAA levels are associated with disease severity, and the discriminatory performance of SAA for identifying Mayo endoscopic subscores (MES) of 0 or 1 has been reported to be superior to that of CRP and comparable to that of FC. Furthermore, since fluctuations in SAA have been reported in UC patients with normal CRP, SAA may also be useful for evaluating disease activity in CRP-negative cases. In addition, SAA expression is more strongly influenced by IL-1 β than by IL-1 α , and high IL-1 β activity is thought to contribute to steroid responsiveness via upregulation of glucocorticoid receptor (GR) β expression; therefore, elevated SAA may serve as a biomarker of steroid responsiveness. In the SELECTION trial of filgotinib, a Janus kinase (JAK) inhibitor, SAA levels correlated with UC disease activity, and early reductions in SAA after filgotinib initiation were associated with subsequent clinical improvement. Thus, the use of SAA in combination with other biomarkers may help optimize UC management, including prediction of steroid responsiveness and assessment of therapeutic efficacy of filgotinib.

<2026年1月29日 受稿>