

●原 著

特発性肺線維症の急性増悪に対するリコンビナントトロンボモデュリンの有用性

阿部 岳文^a 横村 光司^a 後藤 彩乃^a 赤堀 大介^a 幸田 敬悟^a
 小谷内敬史^a 角谷 拓哉^a 榎本 泰典^a 松井 隆^a 須田 隆文^b

要旨：特発性肺線維症の急性増悪に有効性の確立した治療薬はないが、近年リコンビナントトロンボモデュリンが注目されつつある。当院でも本疾患に対し同剤による治療を複数経験したため、その有用性を検討した。急性増悪 29 例の予後を投与群 12 例、非投与群 17 例に分けて後方視的に検討したところ 30 日/90 日生存率は投与群 75%/67%、非投与群 46%/40%であり、投与群で高い傾向がみられた。問題となる副作用は認められずリコンビナントトロンボモデュリンは特発性肺線維症の急性増悪の予後を改善させる可能性が考えられた。

キーワード：特発性肺線維症，急性増悪，リコンビナントトロンボモデュリン，凝固亢進

Idiopathic pulmonary fibrosis, Acute exacerbation, Recombinant human thrombomodulin α , Hypercoagulability

緒 言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は慢性進行性の疾患であるが、経過中に新たな陰影の出現とともに急速に呼吸不全を呈することがあり、原因不明の場合急性増悪 (acute exacerbation : AE) と呼ばれる。病理学的にはびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) が認められる病態であり、死亡率 50~80%と、きわめて予後不良である¹⁾。治療は、一般的にステロイドパルス療法や免疫抑制剤の投与が行われることが多い。そのほか、シベレスタットやポリミキシン B 固定化繊維カラムを用いた直接血液灌流法 (direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized fiber column : PMX-DHP) なども試みられてきたが、有効性の確立した治療法は存在しない。2012 年にリコンビナントトロンボモデュリン (recombinant human thrombomodulin : rhTM) の特発性肺線維症の急性増悪 (IPF-AE) に対する有用性が Kataoka らにより欧州呼吸器学会で報告され、以後当院でも IPF-AE に対して rhTM による治療を経験してきた²⁾。

今回、当院の IPF-AE に対する rhTM の有用性について検討したので、ここに報告する。

研究対象と方法

対象は 2009 年 5 月~2014 年 5 月の期間で聖隷三方原病院呼吸器センターに IPF-AE の診断で入院した全 29 例。rhTM 投与群 12 例と非投与群 17 例の各群の背景 (年齢、性別、喫煙歴、AE 前の肺機能検査、血液検査、画像、治療) と予後を後方視的に比較検討した。

急性増悪は、日本呼吸器学会 (2011) の診断基準を用いて診断した³⁾。過去の経過が不明で急性増悪で発症した症例については、発症時の高分解能 CT (high-resolution CT : HRCT) で背景に usual interstitial pneumonia (UIP) pattern または possible UIP pattern を有し、病歴、生活歴、身体所見、血液検査により膠原病など二次性の間質性肺炎が否定的とされた症例も含めた⁴⁾。化学療法や放射線治療中の肺癌患者は除外した。

rhTM はステロイドパルス療法や抗菌薬などのその他の治療に併用する形で使用され、1 日 1 回 380 U/kg を 30 分程度で点滴投与し、腎機能障害のある場合には減量した。

データ解析：連続変数の検定にはノンパラメトリックの Mann-Whitney U test を用い、カテゴリー変数の検定には χ^2 検定を用いた。予後の解析には Kaplan-Meier 生存曲線 (log-rank test) を用いた。有意水準を $p < 0.05$ として評価した。すべての統計学的検討には IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics を用いた。

連絡先：阿部 岳文

〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町 3453

^a 聖隷三方原病院呼吸器センター内科

^b 浜松医科大学内科学第二講座

(E-mail: jena0205@gmail.com)

(Received 23 Jun 2015/Accepted 16 Nov 2015)

表1 rhTM投与群と非投与群の背景 (年齢, 性別, 喫煙歴, 肺機能検査, 血液検査)

	投与群	非投与群	p value
	(n = 12)	(n = 17)	
Age (mean ± SE)	74.3 ± 2.3	78.6 ± 1.9	0.110
Sex (M/F)	10/2	14/3	0.946
Pack-year smoke [median (range)]	68.3 (0 - 250)	50.0 (0 - 140)	0.318
Pulmonary function (mean ± SE)	(n = 7)	(n = 14)	
%FVC (%)	74.2 ± 9.7	69.7 ± 4.2	0.881
% FEV ₁ (%)	73.4 ± 10.1	77.5 ± 3.5	0.654
FEV ₁ /FVC (%)	78.0 ± 3.3	88.2 ± 2.8	0.021
Laboratory findings (mean ± SE)			
WBC (μl)	13,710 ± 976	10,644 ± 778	0.027
Neutrophils (%)	82.0 ± 3.2	83.3 ± 1.62	0.980
Platelet (× 10 ⁴ /μl)	24.0 ± 2.1	25.1 ± 1.67	0.679
LDH (IU/L)	418 ± 40	356 ± 23	0.259
CRP (mg/dl)	15.3 ± 2.7	10.5 ± 1.9	0.199
FDP (μg/ml)	60.6 ± 29.5 (n = 6)	11.4 ± 3.66 (n = 6)	0.264
D-dimer (mg/ml)	21.8 ± 8.8 (n = 11)	6.88 ± 2.33 (n = 12)	0.124
KL-6 (U/L)	1,379 ± 225	1,609 ± 206	0.546
SP-D (ng/ml)	559 ± 141	387 ± 84	0.146
DIC score (mean ± SE)	3.00 ± 0.43 (n = 11)	0.92 ± 0.31 (n = 8)	0.002
P/F ratio (mean ± SE)	132 ± 24	225 ± 19	0.006

FVC : forced vital capacity, FEV₁ : forced expiratory volume in one second, WBC : white blood cell, DIC : disseminated intravascular coagulation, P/F : PaO₂/FiO₂.

表2 rhTM投与群と非投与群の背景 (画像)

	投与群	非投与群	p value
	(n = 12)	(n = 17)	
HRCT [n (%)]			0.659
UIP pattern	10 (83.3)	13 (76.5)	
Possible UIP pattern	2 (16.7)	4 (23.5)	
Radiologic findings at AE-IPF [n (%)]			0.652
Peripheral pattern	1 (8.3)	3 (17.6)	
Multifocal pattern	5 (41.7)	8 (47.1)	
Diffuse pattern	6 (50.0)	6 (35.3)	

UIP : usual interstitial pneumonia, AE-IPF : acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.

成績

平均年齢はrhTM投与群74.3歳, 非投与群78.6歳, 男性/女性比は, rhTM投与群10例/2例, 非投与群14例/3例であった。慢性経過中に発症した例は18例, 急性増悪で発症した例は11例であった。剖検例含め外科的肺生検でUIPが確認されている例は6例であった。

AE発症前の呼吸機能検査は, 全例には行えていないがrhTM投与群(n=7)のFEV₁/FVCは非投与群(n=14)より低値であった(78.0% vs 88.2%, p=0.021)。

血液検査ではrhTM投与群で白血球数が多く(13,710 μl vs 10,644 μl, p=0.027), 播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation : DIC) score (急性

期DIC診断基準, 日本救急医学会)が高く(3.00 vs 0.92, p=0.002), 治療開始前のPaO₂/FiO₂比は低値であった(132 vs 225, p=0.006)(表1)。

画像の比較では, 背景のHRCTの所見としてUIP pattern/possible UIP patternはrhTM投与群で10例/2例, 非投与群で13例/4例であった。

急性増悪の画像パターンはperipheral pattern/multifocal pattern/diffuse patternに分類するとrhTM投与群で1例/5例/6例, 非投与群で3例/8例/6例で群間に差を認めなかった(表2)⁵⁾。

IPF-AEの治療に関しては, 両群全例でステロイドパルス療法, 抗菌薬治療が施行されていたが, rhTM投与群ではカルバペネム使用率(91.7% vs 47.1%, p=0.013)

表3 rhTM 投与群と非投与群の背景 (治療)

	投与群 (n=12)	非投与群 (n=17)	p value
Treatment before (n)			
Steroid/CyA/pirfenidon	3/1/2	3/2/0	0.127
Treatment AE-IPF [n (%)]			
mPSL pulse	12 (100)	17 (100)	0.990
CPA pulse	3 (25.0)	4 (23.5)	0.927
Sivelestat	0 (0.0)	1 (5.9)	0.226
Antibiotics			
MEPM	11 (91.7)	8 (47.1)	0.013
AZM	5 (41.7)	1 (5.9)	0.019
NQ	6 (50.0)	16 (94.1)	0.006
MINO	1 (8.3)	0 (0.0)	0.226
CTRX	0 (0.0)	3 (17.6)	0.124
Duration of rhTM administration [day (mean ± SE)]	5.3 ± 0.51		
IPPV/NPPV (n)	2/2	2/2	0.844

CyA : cyclosporin, mPSL : methylprednisolone, CPA : cyclophosphamide, MEPM : meropenem, AZM : azithromycin, NQ : new quinolone, MINO : minocycline, CTRX : ceftriaxone, rhTM : recombinant human soluble thrombomodulin.

表4 全生存結果

Follow-up period (day) [median (range)]	180 (2-1,825)
30-day mortality [n (%)]	12/29 (41.4)
90-day mortality [n (%)]	14/29 (48.3)
Follow-up period mortality [n (%)]	19/28 (67.8)
Cause of death	
Respiratory failure by IPF-AE	14
Respiratory failure by chronic course	3
Other	2

とマクロライド使用率 (41.7% vs 5.9%, $p=0.019$) が、非投与群ではニューキノロン使用率 (50.0% vs 94.1%, $p=0.006$) が高くなっていた。rhTM 投与群における rhTM の平均投与期間は 5.3 日で、投与時期はステロイドパルスを含む他治療と同日開始例が 8 例、ステロイドパルス終了翌日からの開始例が 4 例であった。

なお非投与群では 3 例に未分画ヘパリン (heparin)、2 例に低分子ヘパリンが投与されていた。呼吸管理としては間欠陽圧呼吸 (intermittent positive pressure ventilation : IPPV) と非侵襲的陽圧換気療法 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) が両群でそれぞれ 2 例ずつ施行されていた (表 3)。

全体の 30 日死亡率/90 日死亡率は、41.4%/48.3% であった。観察期間中 (中央値 180 日) の死亡は 19 例/28 例 (67.8%) で、死因は AE に伴う呼吸不全が 14 例/19 例 (73.6%) を占めた。そのほかの死因では慢性経過の呼吸不全が 3 例、その他が 2 例 (窒息と癌死、共に発症 90 日以降での死亡) であった (表 4)。

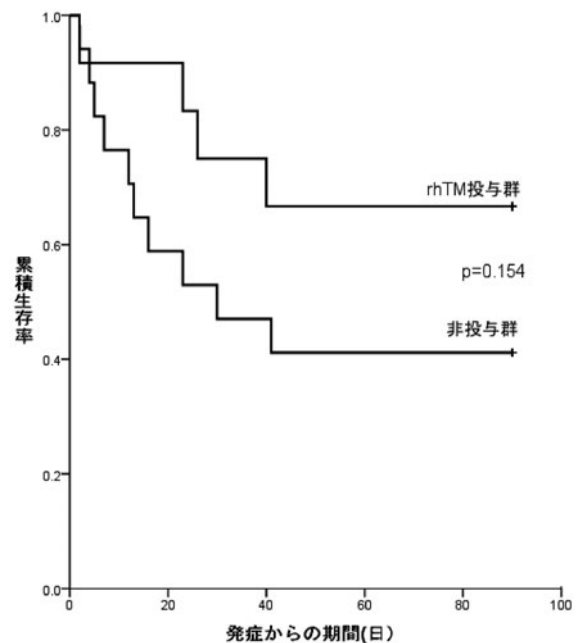


図1 rhTM 投与群と非投与群の生存率の比較. Kaplan-Meier 曲線 log-rank 検定.

Kaplan-Meier 生存曲線 (log-rank 検定) における生存率の比較では 30 日生存率/90 日生存率は、rhTM 投与群で 75%/67%, 非投与群で 46%/40% であり投与群で生存率が高い傾向があった ($p=0.154$) (図 1)。

rhTM 投与群 ($n=12$) を生存群 ($n=9$) と死亡群 ($n=3$) に分けると後方で治療前の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比が低値であった (150 vs 82) (表 5)。

表5 rhTM投与群における生存群と死亡群の比較

	生存群 (n=9)	死亡群 (n=3)
Age (mean ± SE)	72.4 ± 2.8	80.0 ± 6.4
Pulmonary function (mean ± SE)	(n=7)	(n=2)
%FVC (%)	77.9 ± 11.8	64.9 ± 21.1
FEV ₁ /FVC (%)	75.8 ± 4.1	83.5 ± 3.9
Laboratory findings (mean ± SE)		
WBC (μl)	12,605 ± 835	17,023 ± 2,290
Platelet (× 10 ⁴ /μl)	24.0 ± 2.7	23.7 ± 1.66
LDH (IU/L)	382 ± 33	521 ± 121
CRP (mg/dl)	16.5 ± 3.5	11.6 ± 1.0
D-dimer (mg/ml)	21.8 ± 8.8	16.4 ± 12.4 (n=2)
KL-6 (U/L)	1,409 ± 267	1,290 ± 503
SP-D (ng/mL)	465 ± 125	809 ± 416
DIC score (mean ± SE)	2.77 ± 0.43	4.00 ± 0.31 (n=2)
P/F ratio (mean ± SE)	150 ± 30	82 ± 9
Treatment AE-IPF (n)		
CPA pulse	3	0
Antibiotics (MEPM/AZM/NQ)	8/5/4	3/0/2
Radiologic findings at AE-IPF (n)		
Peripheral/multifocal/diffuse	1/4/4	0/1/2

表6 我が国における各施設間の IPF-AE に対する rhTM の生存の比較

Author	Total (n)	rhTM (n)	Control (n)	30 日生存率	90 日生存率	
Kataoka	40	20	20		70% vs 35%	Chest 2015
Tsushima	26	20	6	65% vs 18%		Pulm Pharmacol Ther 2014
Isshiki	42	16	26		69% vs 38%	Respiration 2015
当院	29	12	17	75% vs 46%	67% vs 40%	

rhTM 投与群において 1 例で軽度の血痰を認めた以外に、頭蓋内出血や消化管出血などの致死的な出血性合併症は認めなかった。

考 察

IPF は慢性進行性の予後不良の疾患であり、有効性の証明されている治療は現時点で存在しない⁴⁾。以前から IPF は血栓症や心筋梗塞などの心血管合併症が多いことが報告されていたことから IPF の病態に凝固異常が関与している可能性が考えられ、抗凝固薬が IPF への有効な治療薬になることが期待されていた⁶⁾。

Kubo らは慢性期の IPF 患者 56 人に対してプレドニゾン (prednisolone : PSL) 単独群とプレドニゾンに抗凝固療法 [外来 : ワルファリン (warfarin), 入院 : 低分子ヘパリン] を併用する 2 群に分けた前向き試験を行い、後者で急性増悪での死亡率が低いことを示し IPF への抗凝固療法の有用性を最初に報告した⁷⁾。その後欧米で施行された大規模試験では、抗凝固療法 (ワルファリン) 併用群で死亡率の上昇がみられたことから試験が途中で打ち切りとなり抗凝固療法の有用性は否定的とされた

が、この大規模試験では急性増悪例に関する検討は行われていなかった⁸⁾。IPF-AE では肺胞腔内の凝固線溶系が亢進して DIC に進展することがあり、実際に Tsushima らなどの報告でも慢性期 IPF と比較して IPF-AE では血液凝固能が亢進していることが示されていることから、急性増悪に対する抗凝固療法は検討の余地があると考えられた^{9)~12)}。

今回我々が検討した rhTM は、活性化プロテイン C による抗凝固作用を有するだけでなく、IPF-AE で上昇している致死性 mediator の high mobility group box-1 (HMGB-1) protein を制御し、凝固活性を有する histone を分解することで抗炎症作用も有する多面的 DIC 治療薬である。現在我が国では DIC にのみ適応を有する薬剤であるが、重症敗血症に伴う呼吸機能障害と死亡率を rhTM が改善させたことが Ogawa¹³⁾ と Abeyama ら¹⁴⁾ により報告されている。

IPF-AE に対する本剤の効果に関しては Kataoka らの報告以来、少数例ではあるが表 6 に示すように良好な成績が示されている。いずれの研究においても rhTM が生存率の改善効果を示しており、当院での治療成績もこれ

らの報告とほぼ同等であったことは大変興味深い。

当院での検討は症例数が少なかったこともあり rhTM の生存率への寄与は明らかにできなかったが、rhTM 投与群で FEV₁/FVC、PaO₂/FiO₂ が低値で DIC score が高値であったことから、重症例が多く含まれていた可能性が高く、それにもかかわらず生存率が高い傾向が認められたことは rhTM が生存率の改善に寄与した可能性があると考えている（なお rhTM 投与群で明らかに DIC score が高値であったため、敗血症を起こすような感染症の有無が問題となるが、全 29 例中 21 例で血液培養を施行し陰性を確認しているほか、血液培養が施行されていない例も含め全例で尿検査での尿路感染の除外、単純 CT で明らかな敗血症を起こす疾患の除外を行っている）。

また一方で、rhTM 投与群を生存が得られた 9 例と死亡した 3 例と比較すると、後者において治療開始前の PaO₂/FiO₂ 比がより低値であったことから、rhTM が IPF-AE の改善に寄与するとしても、人工呼吸器管理を要するような重篤な呼吸不全例では効果が十分でない可能性も考えられた（表 5）。呼吸不全の重症度に限らず、どのような患者群においてより rhTM の効果が得られるかについては検討課題である。

副作用に関しては、rhTM が抗凝固薬であることから出血性合併症については懸念されるが、1 例で少量の血痰を認めた以外、肺出血や消化管出血、頭蓋内出血など致命的な出血は認めなかった。この 1 例はもともと抗血小板剤を 2 剤内服中であり易出血傾向のある患者であった。明らかな出血傾向を有する患者には使用を避けるべきと思われるが前述のとおり DIC に対する適応も有している薬剤であり、過去の報告においても重篤な有害事象は報告されておらず、症例を選択して使用すれば安全性に大きな問題はないと思われた²⁾¹²⁾¹⁵⁾。

今回の我々の研究は、単施設での後ろ向き研究であること、症例ごとの rhTM 投与基準が主治医の裁量に委ねられており投与基準が曖昧である点、対象症例数が少ないこと、HRCT 所見での possible UIP pattern 症例を含んでおり IPF でない症例も含まれている可能性があること、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage）による病態評価や感染の除外が十分でないこと、rhTM 以外の治療薬が統一されていないことなど、さまざまな問題点があげられる。今回、IPF-AE の定義として possible UIP pattern も含めたために基礎疾患が IPF でない症例が含まれている可能性も否定はできないが、UIP pattern の症例（投与群 10 例、非投与群 13 例）のみで検討を行っても rhTM 投与群で生存率が高い結果は変わらないことを確認している。また、気管支鏡検査が施行されている例は 3 例のみであり病態や感染の評価が十分でない症例も含まれているが、実臨床で IPF-AE を診療する際には

呼吸不全も高度のため十分な検査を行えず、可能な範囲での画像検査や血液検査の結果から盲目的に各種薬物療法を開始せざるをえない症例が少なくない。このような実臨床に即した治療の結果として、rhTM が投与された群において生存率の高い傾向が示された今回のデータは意義のあるものだと考えている。

また今回、両群の治療の差異として、rhTM 投与群でカルバペネム使用率（91.7% vs 47.1%）とマクロライド使用率（41.7% vs 5.9%）が高く、ニューキノロン使用率（50.0% vs 94.1%）が低くなっていた。Walkey らは急性肺損傷（acute lung injury : ALI）に対してマクロライド使用群と非使用群を比較検討し 180 日生存率が 77% vs 64%（ $p=0.028$ ）と有意に良好であったことからマクロライドが ALI の生存率改善に寄与したと報告している¹⁶⁾。また最近 Kawamura らは IPF を含む慢性線維化間質性肺炎の急性増悪に対してアジスロマイシン（azithromycin）併用群（ $n=20$ ）とニューキノロン併用群（ $n=56$ ）の比較検討を行い、60 日死亡率はそれぞれ 20.0%、69.6%であったことから急性増悪に対しアジスロマイシンが有効であったと報告している¹⁷⁾。マクロライドはその抗菌作用のみでなくさまざまな免疫調整作用による抗炎症効果も有しており、今回 IPF-AE 症例の経過に影響を与えた可能性も否定できないと考えている¹⁸⁾。rhTM とアジスロマイシンの併用療法がそれぞれ単独投与よりも有効性があるかは今後の検討課題と考える。

以上、少数例であるが当院の IPF-AE 症例での rhTM 投与により予後が改善した可能性について報告した。IPF-AE に有効な治療が確立していない現在、rhTM は予後を改善させる可能性のある数少ない薬剤の一つにあげられるものと思われ、今後さらなる症例の蓄積、多数例での前向き研究が望まれる。

著者の COI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Kondoh Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808-12.
- 2) Kataoka K, et al. Recombinant human thrombomodulin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2015; 148: 436-43.
- 3) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改訂第 2 版）. 2011.
- 4) Travis WD, et al. An official American Thoracic So-

- ciety/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
- 5) Akira M, et al. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 372-8.
 - 6) Richard B, et al. The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Vascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1257-61.
 - 7) Kubo H, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475-82.
 - 8) Noth I, et al. A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 88-95.
 - 9) Ebina M, et al. Gradual increase of high mobility group protein b1 in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med* 2011; 2011: 916486.
 - 10) Ware LB, et al. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L514-21.
 - 11) Collard HR, et al. Plasma biomarker profiles in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 299: L3-7.
 - 12) Tsushima K, et al. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: A proof of concept study. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29: 233-40.
 - 13) Ogawa Y, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1150-7.
 - 14) Abeyama K, et al: The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115: 1267-74.
 - 15) Isshiki T, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study. *Respiration* 2015; 89: 201-7.
 - 16) Walkey AJ, et al: Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest* 2012; 141: 1153-9.
 - 17) Kawamura K, et al: Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: a prospective, open-label study with historical controls. *Respiration* 2014; 87: 478-84.
 - 18) Abe S, et al: Interleukin-8 gene repression by clarithromycin is mediated by the activator protein-1 binding site in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 51-60.

Abstract**Efficacy of recombinant human thrombomodulin α in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis**

Takefumi Abe^a, Koshi Yokomura^a, Ayano Goto^a, Daisuke Akahori^a, Keigo Kouda^a, Takafumi Koyauchi^a, Takuya Kakutani^a, Yasunori Enomoto^a, Takashi Matsui^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Disease Center, Seirei Mikatahara General Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

There is no effective therapy for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Recently, it has been suggested that the pathology of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis is indicative of hypercoagulable status. We studied the efficacy of recombinant human thrombomodulin (rhTM) α for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Of a total of 29 patients, we retrospectively compared the background and prognosis between the 12 patients in the rhTM-administered group and the 17 patients in the non-rhTM-administered group. One- and three-month-survival rates of the groups were 75% and 67% in the rhTM-administered group and 46% and 40% in the non-rhTM-administered group, respectively (log-rank test, $p = 0.154$). Bleeding complications in the rhTM-administered group were not observed. Recombinant human thrombomodulin α has the possibility of improving prognosis in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.