

## 《原 著》

 $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen による血栓シンチグラフィ

——第1報  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen の血栓検出能に関する  
静脈血栓作成ラットにおける基礎的検討——

川 崎 幸 子\*

**要旨** 血栓描出用放射性医薬品として開発された  $^{67}\text{Ga}$  Deferoxamine (DFO)-Dialdehydestarch (DAS)-Fibrinogen の血栓検出能をラットを用いて評価した。

静脈血栓は、シリコンカテーテルを頸静脈から挿入し上大静脈に留置し作成した。

$^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen 投与後に、シンチグラフィおよび各臓器と留置カテーテル周囲の血栓の放射能を測定した。またオートラジオグラフィを行い、マクロオートラジオグラムにて臓器分布と血栓への集積を観察した。合わせて、 $^{125}\text{I}$ -fibrinogen との比較検討を行った。その結果は、1) オートラジオグラムにて留置カテーテル周囲の静脈血栓に、 $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen の高度集積を認めた。2) 血中消失は比較的早く、約48時間で平衡に達し、ラットのシンチグラムの結果では、ラットの場合には撮像時間は48時間前後が良いと思われた。3)  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen のラットの静脈血栓への集積は、カテ留置1日から21日まで観察した結果、4～5日で最も高く、漸次減少した。4)  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen の血栓への集積程度は、 $^{125}\text{I}$ -fibrinogen の集積能とほぼ同等であった。5)  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen の静脈血栓への集積が高いほど、肝の集積が高いことが観察された。

以上の結果より、 $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen は血栓の画像診断に適した代謝性薬剤と考えられた。

## I. はじめに

近年、肺塞栓症、下肢深部静脈血栓症そして人工材料の血管内留置に伴う動・静脈血栓症の発生頻度が増加している。しかし、血栓症の局在診断は未だ、臨床的に非常に難しいのが現状である。1960年に、Hobbs と Davies が、 $^{131}\text{I}$ -fibrinogen を用いて初めて家兎の血栓の描出に成功した<sup>1)</sup>。以来、種々の血栓検出用放射性医薬品の開発が今日まで行われている<sup>2)</sup>。1965年に Atkins ら<sup>3)</sup>が開発した  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen uptake test は欧米を中心に、核医学的血栓診断法として一般化されている。しかし、 $^{125}\text{I}$  は、その  $\gamma$  線エネルギーが低い<sup>4)</sup>ため、画

像診断には適さず、その適応範囲は下肢静脈血栓症の診断に限られる<sup>4)</sup>。著者は  $^{67}\text{Ga}$  Deferoxamin (DFO)-Dialdehydestarch (DAS)-Fibrinogen<sup>5)</sup> の in vivo における血栓検出能を評価するために、静脈血栓を作成したラットを用いて、基礎的検討を行ったので報告する。

## II. 方 法

## 1) 放射性医薬品の調製

$^{67}\text{Ga}$ -chloride 2 mCi/2 ml を人血清フィブリンノーゲン 3 mg 含有したインスタントキット (DFO-DAS-Fibrinogen, 日本メジフィジックス社製) に加え、室温で約1時間静置後に使用した。(以下、標識された本薬剤を  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. と略す。)

2) 正常ラットにおける  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. の体内分布の観察

正常ラット (体重約 200 グラム, 第 6～8 週齢の SD ラット) 42匹に  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. を 200  $\mu\text{Ci}$  静注

\* 東京女子医科大学放射線医学教室

受付: 61年11月10日

最終稿受付: 62年2月16日

別刷請求先: 香川県木田郡三木町池戸 1750-1

(☎ 761-07)

香川医科大学放射線医学教室

川 崎 幸 子

した後、ネンブタールを体重 100 g 当たり 0.1 ml/を尾静脈より静注し、麻酔下にて 3, 6, 24, 72 時間にシンチグラムを撮り、おのおの時間で撮像後に心臓を直接穿刺し、十分に脱血後、解剖して主臓器の  $^{67}\text{Ga-Fib.}$  の重量当たりの放射能 (% dose/g tissue) を測定した。

### 3) 血栓作成方法

血栓はラットの静脈内にカテーテルを留置し作成した。ネンブタールによる静脈麻酔下に右総頸静脈を露出し、静脈に小切開を加え、約 3 cm の長さのシリコンカテーテルを挿入して上大静脈に留置した。

### 4) 血栓作成ラットにおける $^{67}\text{Ga-Fib.}$ の体内分布と血栓への集積の観察

シリコンカテーテルを静脈内に留置し、血栓作成後 1 日から 21 日までの種々の血栓年齢のラット 75 匹におおの  $^{67}\text{Ga-Fib.}$  (人フィブリノーゲン 0.3 mg 含有) を静注した。静注後、24, 48, 72 時間前後にシンチグラムを撮像した。続いておのおの時間で解剖し、主臓器と血栓の  $^{67}\text{Ga-Fib.}$  の単位重量当たりの放射能 (% dose/g tissue) を測定した。血栓は極度に小さいため、カテーテルを取りはずした SVC の放射能を測定し、これを血栓のカウントとした。

また、血栓作成ラットをネンブタール麻酔下に、アセトンとドライアイス内にて  $-40^{\circ}\text{C}$  で凍結し、クライオトームで厚さ  $40\mu$  の全身の矢状断切片を作成した。2 日間凍結乾燥後、X 線フィルムに切片を密着させ、2 日～1 週間後に現像しマクロオートラジオグラムを得た。

### 5) $^{125}\text{I-fibrinogen}$ との比較

上記の方法で静脈血栓を作成したラット 6 匹に  $^{125}\text{I-fibrinogen}$  100  $\mu\text{Ci}$  を、そして 15 匹に  $^{67}\text{Ga-Fib.}$  200  $\mu\text{Ci}$  を静注し、3 日後に脱血解剖し主臓器と血栓の放射能 (% dose/g tissue) を測定した。さらに、 $^{125}\text{I-fibrinogen}$  100  $\mu\text{Ci}$  を投与してマクロオートラジオグラムを作製し、血栓作成ラットにおける体内分布を観察した。

## III. 結 果

### 1) 正常ラットにおける体内分布

Figure 1 は正常ラット 42 匹に  $^{67}\text{Ga-Fib.}$  静注後、おのおの 3, 6, 24, 48, 72 時間で屠殺し、肝、脾、血液の放射能を筋肉比で表わしたものである (各組織/筋肉比は  $\text{mean} \pm \text{SE}$  で表示)。

血液は 3 時間から 24 時間で 35 から 9.8 と急速に減少し、24 時間以後は徐々に減少した。肝、脾は時間とともに、漸次増加する傾向を示した。腎の

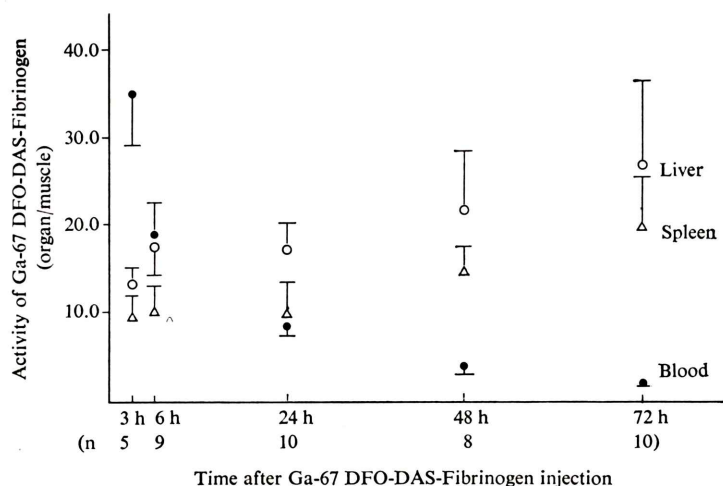
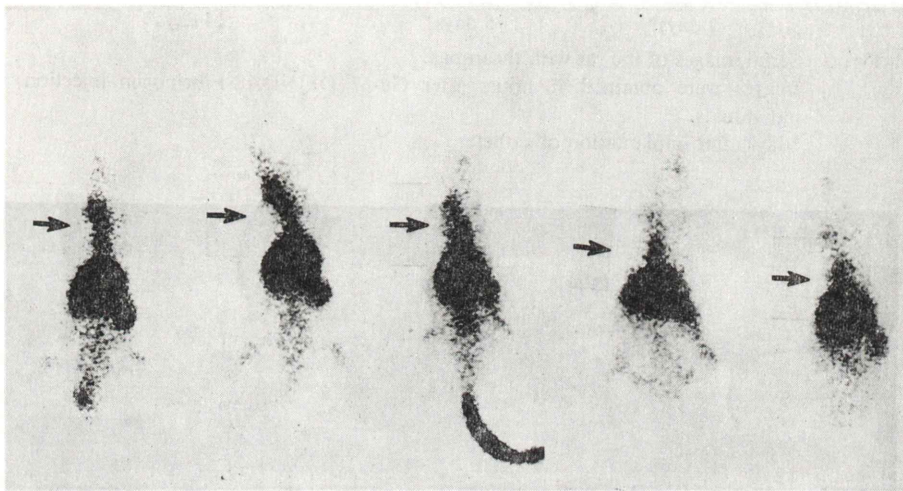


Fig. 1 Change of organ activity with time injection of Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen in normal rats.

**Table 1** Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen accumulation in thrombus of rats

Days after thrombus induction	Hours after Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen accumulation			
	48 hours		72 hours	
	Thrombus/Muscle	Thrombus/Blood	Thrombus/Muscle	Thrombus/Blood
4-5 (n=25)	35.9±5.6	12.7±2.2	54.2±8.6	40.4±8.6
7-8 (n=22)	22.7±3.3	8.7±1.0	37.4±3.2	16.6±1.3
10 (n=12)	15.4±2.4	7.5±1.9	11.7±3.2	8.7±2.0
14 (n= 8)	15.5±3.0	4.1±0.7		



(2)	(1)				
	3 days	5 days	7 days	10 days	14 days
Liver/Blood	11.7	11.7	16.0	11.3	7.8
Kidney/Blood	13.9	20.5	28.0	6.2	4.7
Thrombus/Blood	8.8	8.6	6.7	20.7	5.9

**Fig. 2** Organ distribution Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen in rats with thrombus

(1) days after catheter implantation

(2) activity of Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen (organ/blood)

(3) arrows (→) show the accumulation of Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen in the thrombus surrounding the catheter in the SVC.

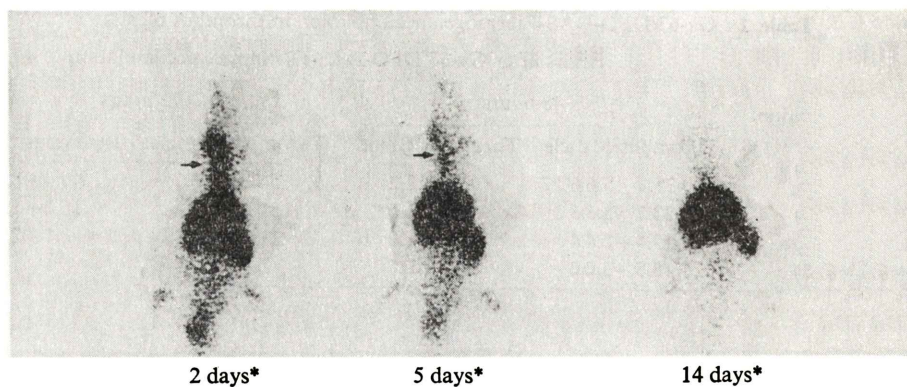
集積は大きく変動し、一定の傾向は得られなかった。これら以外の臓器として肺、胃、大腸、脾、骨の放射能はいずれも低かった。

## 2) 血栓作成ラットにおける体内分布

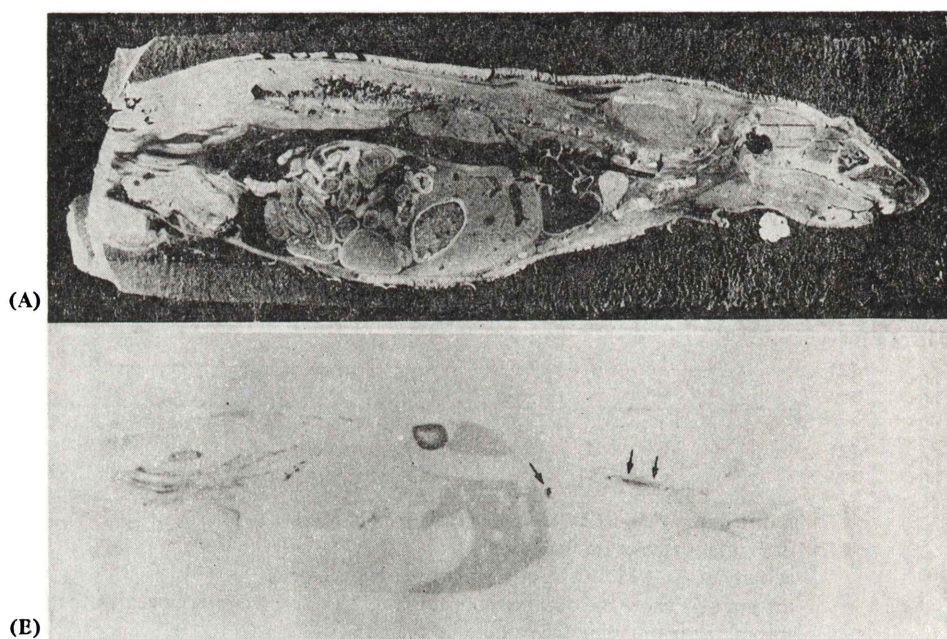
<sup>67</sup>Ga-Fib. 静注後48時間と72時間の2群に分け、血栓作成後日数と血栓/筋肉比、血栓/血液比をTable 1に示した。<sup>67</sup>Ga-Fib. 静注48および72時間

とも血栓への集積は筋肉比と血液比はカテーテル留置後4～5日が最も高く、以後は徐々に減少する傾向がみられた。ちなみに最も低い集積を示したものはカテーテル留置12日の1.3であり、最も高いものは4日後の118.5であった。カテーテル留置3, 5, 7, 10, 14日のラットのシンチグラムをFig. 2に示した。血栓/血液比は5.9～20.7であ





**Fig. 3** Serial images of the rat with thrombus.  
Images were obtained 48 hours after Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen injection individuals.  
\*days after implantation of catheter



**Fig. 4** Whole body slice (A) and macroautoradiogram (B) of Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen in the rat with thrombus.

↓ thrombus in the heart

↓↓ thrombus in the SVC surrounding the catheter

るがいずれも留置したカテーテルの走行に一致した  $^{67}\text{Ga-Fib}$  の明瞭な集積が見られた(矢印)。同一ラットのカテーテル留置後の経時的イメージを Fig. 3 に示した。2日後のイメージで  $^{67}\text{Ga-Fib}$ .

の集積は高く、以後は減少しているのが観察された。14日目のスキャン終了後、屠殺し各臓器の放射能を測定した結果は血栓/血液比 5.9, 肝/血液比 10.8, 脾/血液比 6.6, 腎/血液比 10.6 であった。

Figure 4 はカテーテル留置後 4 日で, <sup>67</sup>Ga-Fib. 投与 2 日のラットのマクロオートラジオグラムである. 作成した切片 (A) では SVC に留置したカテーテル周囲と右心室内に血栓を認め, オートラジオグラム (B) で血栓に一致した部位に <sup>67</sup>Ga-Fib. の集積が見られた. 血栓以外には腎と肝へ

の集積が目立った.

### 3) <sup>125</sup>I-fibrinogen との比較

血栓作成ラットの <sup>125</sup>I-fibrinogen と <sup>67</sup>Ga-Fib. の血栓と主臓器の放射能 (% dose/g tissue) を比較した (Table 2).

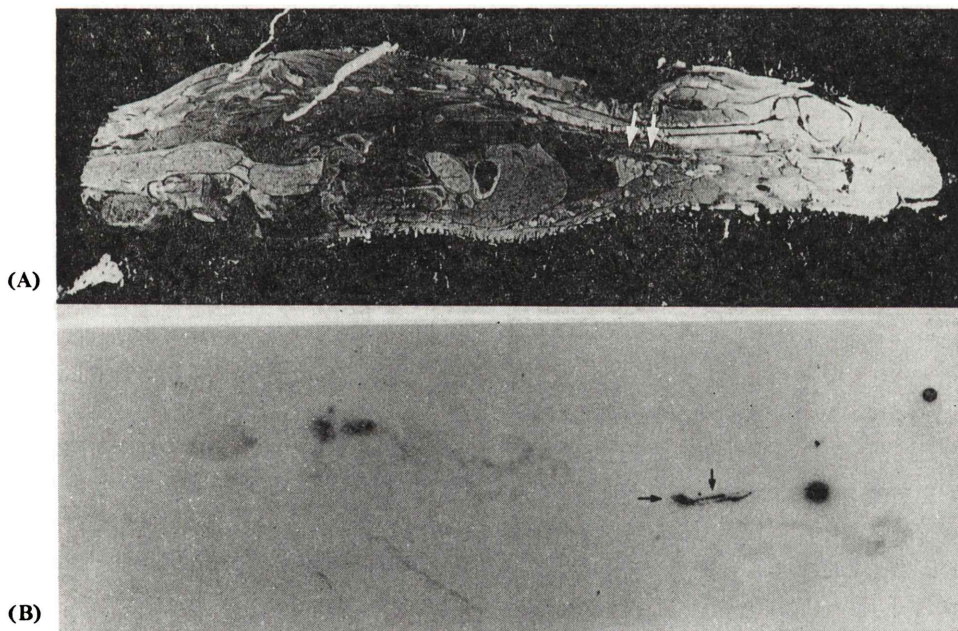
血栓の集積率は <sup>125</sup>I-fibrinogen が 7.0%, <sup>67</sup>Ga-Fib. が 8.7% であった. <sup>125</sup>I-fibrinogen に比べ, <sup>67</sup>Ga-Fib. は肝と腎の集積が高く, その集積率はおおの 2.0% と 7.2% であった.

一方, 血中放射能は <sup>125</sup>I-fibrinogen が 0.6% で, <sup>67</sup>Ga-Fib. は 0.2% とやや低かったが有意差はなかった. Fig. 5 はカテーテル留置 5 日後で, <sup>125</sup>I-fibrinogen 投与 5 日目のマクロオートラジオグラムを示した. 作成した切片 (A) でカテーテル周囲と右房内のカテーテル先端に血栓が観察される (矢印). オートラジオグラム (B) で同部位に <sup>125</sup>I-fibrinogen の明瞭な集積が見られた. 血栓以外には甲状腺と膀胱に放射能を認めた. なお, 甲状腺のブロックは行っていない.

**Table 2** Comparison of tissue/blood ratio with Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen and I-125 fibrinogen in rats with venous thrombus

Tissue	Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen (n=15)		I-125 fibrinogen (n=6)	
	Mean	Range	Mean	Range
	injected dose/tissue (gram)*			
Blood	0.2	0.1- 0.3	0.6	0.3- 0.8
Thrombus	8.7	2.0-97.0	7.0	2.0-32.0
Liver	2.0	1.0-12.0	0.8	0.2- 1.5
Spleen	0.8	0.1- 1.1	0.5	0.2- 2.0
Kidney	7.2	3.0-11.0	0.3	0.4- 0.5

\*percent injected dose per gram



**Fig. 5** Whole body slice (A) and macroautoradiogram (B) of I-125 fibrinogen in the rat with thrombus.

Arrow (↓) shows the thrombus surrounding the catheter in the SVC.



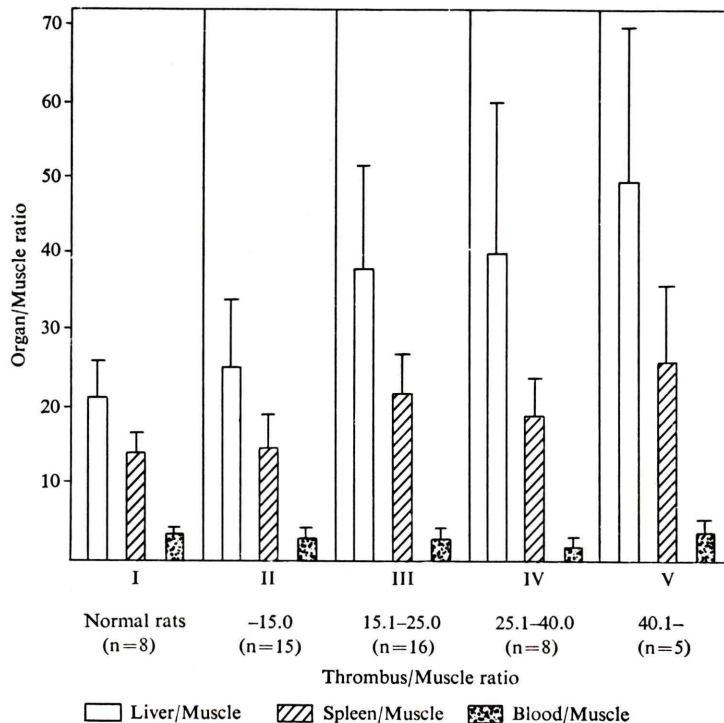


Fig. 6 Comparison of organ/muscle ratio of Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen in normal rats and rats with thrombus.

#### 4) $^{67}\text{Ga-Fib.}$ の正常ラットと血栓ラットとの体内分布の比較

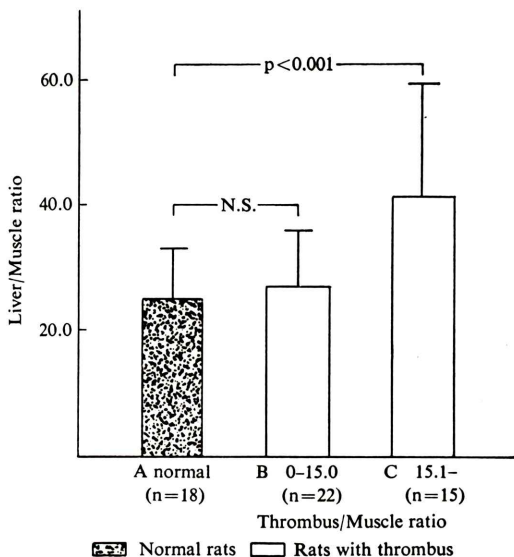
正常ラット8匹をI群とし、血栓ラット48匹を血栓/筋肉比の値でII~V群に分けて、肝、脾、血液の放射能の分布を検討した (Fig. 6). 血液/筋肉比は正常ラット群と血栓ラット群では差はなくほぼ一定であった。

肝/筋肉比は血栓/筋肉比が高い群ほど高値を示す傾向が見られた。そこで肝の集積に注目して、血栓ラットを血栓/筋肉比15以下 (グループB) と15以上 (グループC) に分けて、正常ラット (グループA) と比較した (Fig. 7).

グループAと比べ、グループBでは肝の集積に差はなかったが、グループCでは明らかに肝の集積が高かった ( $p < 0.001$ ).

#### IV. 考 察

血栓の局在診断法として、現在、欧米で一般化している  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen uptake test は、1965年に Nanson ら<sup>6)</sup> や Atkins ら<sup>3)</sup> が開発し、Kakkar<sup>7)</sup> が改良したものである。 $^{125}\text{I}$ -fibrinogen は血栓が形成され、成長していく過程で集積し、その診断能は高く評価されている<sup>8)</sup>。しかし、 $^{125}\text{I}$  の物理的特性のためイメージが得られず、適応範囲は下肢に限られるという欠点がある。この  $^{125}\text{I}$  の欠点を補うべく、イメージングの可能な  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識体として fibrinogen, plasminogen, streptokinase, urokinase, heparin<sup>2,9)</sup> が開発されたが、fibrinogen を除いて一般化しなかった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fibrinogen は1972年 Krohn ら<sup>10)</sup> により発表され、Wong ら<sup>11)</sup> により改良された。標識率は70~80%であるが、



**Fig. 7** Comparison of liver and thrombus uptake of  $\text{Ga-}^{67}$  DFO-DAS-Fibrinogen in the rats with and without thrombus. Group A is normal rats. Group B is the rats with thrombus which level shows less than 15.0. Group C is the rats with thrombus which level shows more than 15.1.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  で標識されたフィブリノーゲンの凝固能は 25% と低いものであった<sup>12)</sup>. この標識フィブリノーゲンの臨床的評価は静注後 2~3 時間の早い時期にイメージが得られ, 高い検出率を持つという報告<sup>13)</sup> や, 一方では, フィブリノーゲンの代謝を考えると血栓というより, むしろ血管内血液プールを見ている可能性が高いという報告<sup>14)</sup> もあり, 一般臨床応用には至っていない.

1976 年に Thakur ら<sup>15)</sup> により  $^{111}\text{In}$ -oxine を用いて血小板を標識する方法が発表された. この方法による動脈血栓<sup>16)</sup> や静脈血栓<sup>17,18)</sup> の描出に成功したという報告が出つつある.  $^{111}\text{In}$ -oxine 標識血小板の血栓描出能は注目されているが, その標識に手間と熟練を要するという欠点がある<sup>17,19)</sup>.  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen は, 1982 年に横山ら<sup>20)</sup> がデフェロキサミン (DFO) がガリウムやインジウムなどの三価の金属イオンと安定なキレー

ト化合物を作ることに応用し, さらに高橋ら<sup>5)</sup> がデアルデヒドスターチ (DAS) を導入し, フィブリノーゲンの比放射能を高めることに成功した薬剤である.  $^{67}\text{Ga}$ -chloride との標識は凍結乾燥した DFO-DAS-Fibrinogen のインスタントキットに注入し, 静置する簡便な方法である. 標識率は 95% で, 標識フィブリノーゲンの凝固能は 75% 以上とされている.

著者は, この  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. の臨床応用を目的として, in vivo での代謝性薬剤としての価値を評価した.  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. の血中消失時間 ( $T_{1/2}$ ) は, 連続的に採血が可能であった 280 分までの測定では約 8 時間であった. 高橋ら<sup>5)</sup> のラビットでの  $T_{1/2}$  は 16 時間であり, 差がみられた. この差は, 人フィブリノーゲンの代謝が動物により異なるためと思われる. Collen ら<sup>24)</sup> は,  $^{125}\text{I}$  を用いて人フィブリノーゲンを標識し, 人での代謝を観察している. 健常者でのフィブリノーゲンの血中消失時間 ( $T_{1/2}$ ) は  $4.14 \pm 0.56$  日と報告している. また, Lewis ら<sup>21)</sup> や Harwing ら<sup>22)</sup> は, 犬のフィブリノーゲンを  $^{125}\text{I}$  で標識し, 犬での  $T_{1/2}$  を 40~72 時間と報告している. Harwing ら<sup>12)</sup> は, 犬を用いて, 犬のフィブリノーゲンを  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  で標識し, その代謝を観察し,  $T_{1/2}$  は 25 時間と報告している. これらの報告は, 同種のフィブリノーゲンの代謝であり, 著者らは人フィブリノーゲンをラットに投与したので, 異種のフィブリノーゲンであるために, その  $T_{1/2}$  は 8 時間と非常に早くなつたと考えられる.  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. のラットでのスキャンは, 血中濃度は比較的早く低くなるので, 肝と脾の集積が多くない 24~48 時間がよいと思われた. しかし, 人での撮像時間はラットに比べ,  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. の血中消失時間はもっと遅いと思われるので, 24~48 時間ではバックグラウンドが高いことが予想される.  $^{67}\text{Ga}$ -Fib. のカテーテル留置に伴う静脈血栓への集積は血栓/血液比で最高 118.5, 最少 1.3 であった. Harwing ら<sup>12)</sup> の報告では, 犬の大腿静脈に電流を流して作成した静脈血栓への  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -fibrinogen の集積は血栓/血液比で 10.5~13.9 であり,  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen の集積は血栓/血液比

## 文 献

で8.7~10.3であった。また、彼らは血栓1g当たりの集積は全投与量に対する割合で測定すると $^{99m}\text{Tc}$ -fibrinogenでは0.4~0.7%,  $^{125}\text{I}$ -fibrinogenでは8~14.5%と報告している。著者の結果は $^{67}\text{Ga}$ -Fib. では2.0~97%,  $^{125}\text{I}$ -fibrinogenでは2.0~32%であり、Harwingら<sup>12)</sup>の報告に比べ高いものであった。また、著者は $^{67}\text{Ga}$ -Fib. と $^{125}\text{I}$ -fibrinogenの体内分布をマクロオートラジオグラムと主臓器の放射能測定により比較した。カテーテルを留置して作成した静脈血栓への $^{67}\text{Ga}$ -Fib.の集積能は $^{125}\text{I}$ -fibrinogenとほぼ同等であった。

$^{67}\text{Ga}$ -Fib. は $^{125}\text{I}$ -fibrinogenと比べ、肝、脾、腎への集積が高く、上腹部の血栓の画像診断には慎重を要すると予想される。 $^{67}\text{Ga}$ -Fib.の肝への集積が正常ラット群に比べ、血栓ラット群で高い傾向が観察された。この現象は血栓が生体内に存在することによりフィブリノーゲンの代謝が盛んになった結果、分解産物として肝により多く集積したものと推察される。

## V. 結 語

$^{67}\text{Ga}$ -Fib.の血栓の画像診断用薬剤としての価値を血栓作成ラットを用いて、in vivoにて評価した。

1)  $^{67}\text{Ga}$ -Fib.はラットの静脈血栓に高い集積を示し、in vivoにおいてもフィブリノーゲンの凝固能は十分に保たれていると考えられた。

2)  $^{67}\text{Ga}$ -Fib.シンチグラフィは静脈血栓を陽性像として描出することが可能であった。

3) ラットでの $^{67}\text{Ga}$ -Fib.シンチグラフィの至適撮像時間は24~48時間であったが、人の場合には、さらに遅い時間になると予想される。その場合にも $^{67}\text{Ga}$ は、その物理的半減期が比較的長いため、イメージングに適した核種と思われる。

以上より、 $^{67}\text{Ga}$ -Fib.は血栓の画像診断に適した代謝性薬剤と考えられた。

本研究は厚生省新薬開発班核医学診断薬開発班、班長：飯尾正宏の助成を受けたものである。なお、本論文の要旨は第24回日本核医学会総会にて発表した。

- 1) Hobbs JT, Daves JWL: Detection of venous thrombosis with I-131 labeled fibrinogen in the rabbit. *Lancet* 2: 134, 1960
- 2) Krohn KA, Knight LC: Radiopharmaceuticals for thrombus detection: Selection, preparation and critical evaluation. *Seminars in Nuclear Medicine* 7: 219-228, 1977
- 3) Atkins P, Hawkins LA: Detection of venous thrombosis in the legs. *Lancet* 2: 1217-1219, 1965
- 4) DeNardo SJ, Bennath LR: Iodine-123-fibrinogen scintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine* 7: 245-251, 1977
- 5) Takahashi K, Ueda N, Hazue M, et al: Preparation and biodistribution of Ga-67 labeled fibrinogen conjugated with a water-soluble polymer containing deferoxamine. A potential thrombus imaging agent. *VIENNA International atomic energy agency*, 471-482, 1985
- 6) Nanson EM, Palko PD, Dick AA, et al: Early detection of deep vein thrombosis of the using I-131 tagged human fibrinogen: A clinical study. *Ann Surg* 162: 438-444, 1965
- 7) Kakkar VV: The diagnosis of deep vein thrombosis using the I-125 fibrinogen uptake test. *Arch Surg* 104: 152-159, 1972
- 8) DeNardo GL, DeNardo SJ, Barnett CA, et al: Assessment of conventional criteria for the early diagnosis of thrombophlebitis with the I-125 fibrinogen uptake test. *Radiology* 124: 765-768, 1977
- 9) Kulkarni PV, Parkey RW, Buja LM, et al: Technetium-labeled Heparin: Preliminary report of a new radiopharmaceutical with potential for imaging damaged coronary arteries and myocardium. *J Nucl Med* 19: 810-815, 1978
- 10) Krohn KA, Loberg MD, Welch MJ, et al: A comparative study of five methods of production of labeled fibrinogen. *Radiat Res* 51: 501, 1972
- 11) Wong DW, Mishkin FS: Technetium-99m-human fibrinogen. *J Nucl Med* 16: 343-347, 1974
- 12) Harwing SSL, Harwing JF, Coleman RE, et al: In vivo behavior of Tc-99m fibrinogen and its potential as a thrombus-imaging agent. *J Nucl Med* 17: 40-46, 1976
- 13) Jonckhee MH, Abramovici J, Dereume JP, et al: The interpretation of phlebograms using fibrinogen labeled with Tc-99m. *Eur J Nucl Med* 3: 233-238, 1978
- 14) Prescott MC, Testa HJ, Shields RA, et al: Vascular imaging with Tc-99m fibrinogen: What are we seeing? *Nuclear Medicine Communications* 4: 102-107, 1983
- 15) Thakur MC, Welch MJ, Joist JH, et al: Indium-111



- labeled platelets: studies on preparation and evaluation of in vitro and in vivo functions. *Thrombosis Research* 9: 345-357, 1976
- 16) Davis HH, Siegel BA, Welch MJ, et al: Scintigraphic detection of an arterial thrombus with In-111-labeled autologous platelets. *J Nucl Med* 21: 548-549, 1980
- 17) Goodwin DA, Bushberg JT, Doherty PW, et al: Indium-111-labeled autologous platelets for location of venous thrombi in humans. *J Nucl Med* 19: 626-634, 1978
- 18) Fenech A, Hussey JK, Smith FW, et al: Diagnosis of deep vein thrombosis using autologous indium-labeled platelets. *Br Med J* 282: 1020-1022, 1981
- 19) 油井徳雄, 内田立身, 松田 信, 他:  $^{111}\text{In}$ -oxineによる血小板標識の基礎的検討. *核医学* 18: 463-472, 1981
- 20) Ohmomo Y, Yokoyama A, Suzuki J, et al: Ga-67-labeled human fibrinogen: A new promising thrombus imaging agent. *Eur J Nucl Med* 19: 458-461, 1982
- 21) Lewis JH, Ferguson EE, Schenfeld C, et al: Studies concerning the turnover of fibrinogen-I-131 in the dog. *J Lab Clin Med* 58: 247-258, 1961
- 22) Harwing SSL, Harwing JH, Coleman RE, et al: Effect of iodination level on the properties of radioiodinated fibrinogen. *Thromb Res* 6: 375-385, 1975
- 23) Collen D, Tytgat GN, Claeys H, et al: Metabolism and Distribution of Fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in Physiological Condition in Humans. *British J Haematology* 22: 681-700, 1972

## Summary

### Thrombus Scintigraphy with Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen —Report I A Basic Study on the Capacity to Detect a Thrombus of Ga-67 DFO-DAS-Fibrinogen in Rats with Venous Thrombi—

Yukiko KAWASAKI

*Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo*

$^{67}\text{Ga}$  Deferoxamine (DFO)-Dialdehyde starch (DAS)-Fibrinogen, a radiopharmaceutical for visualizing thrombi, was assessed for its capacity to detect thrombi in rats. Venous thrombosis was produced by inserting a silicone catheter into the superior vena cava via the jugular vein and holding it in place. After administration of  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen the animals were subjected to scintiscanning and measurement of radioactivity in various organs, particularly at the site of thrombus formation around the indwelling catheter. Macroautoradiography were also performed for accumulation of the radionuclide in organs and at the site of thrombus formation and, in addition, to compare the findings with those obtained with  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen. The results may be summarized as follows: 1) Autoradiography revealed a noticeably high concentration of  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen at a venous thrombus enclosing the catheter. 2) In a radiographic study of its kinetics in normal rats the RI was shown to be cleared relatively

quickly from the circulation, with a plateau being reached about 48 hours after administration (hence the optimal time of exposure being at around this point of time). 3) The accumulation of  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen in experimental venous thrombi, when evaluated for 21 consecutive days from the day of placement of the catheter, was found to become peaked at 4-5 days after RI administration, decreasing gradually thereafter. 4)  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen accumulated in thrombi to nearly the same concentration sufficient for radiodiagnostic purposes as did  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen. 5) The study also disclosed that the higher the concentration in which  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen accumulated in thrombi, the greater the amount in which it was concurrently taken up by the liver. These results warranted us to conclude that  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen is a radiopharmaceutical suited for the diagnostic imaging of thrombi.

**Key words:**  $^{67}\text{Ga}$  DFO-DAS-Fibrinogen, Venous thrombus scintigraphy, Human fibrinogen.