3. クリアランス/Clearance

クリアランスについて文献を遡ってみると、1930 年前後にクリアランスは腎機能を評価する手法に関連して記述されている（ [Hayman, Halsted, Seyler, 1933]）。腎クリアランス/renal clearance の概念を導入したのは Jollifee と Smith とされる([Jolliffee Smith, 1931])。Van Slyke らは尿素の腎排泄クリアランスを腎機能の指標とする一連の研究の中で、排泄の速さを「腎臓が尿素を 1 分間に除去する血液の容積(cc) 」([Möller, McIntosh, Van Slyke, 1928]、 [Van Slyke, McIntosh, Möller, Hannon, Johnston, 1930])、として求めており、この容積を"blood urea clearance/血中尿素クリアランス"と呼んだ。現在、薬物動態で用いているクリアランスの考え方をここにみることができる。このように、排泄速度に基づく排泄臓器によるクリアランスは単位時間あたりの排泄量/血中濃度の比で定義される比例係数であった。すなわち、$クリアランス(C) = 排泄量(U) / 血中濃度(P)$。腎排泄クリアランスは、腎機能評価の手法として広く研究され、クリアランスの概念が定着した([Hayman, Halsted, Seyler, 1933])。

尿素クリアランスが出てきた背景には腎機能の評価という命題があって、尿中および血液中の尿素濃度を測定したとき、十分に尿量が多い場合、その比がほぼ一定となることが始まりとなっている([Möller, McIntosh, Van Slyke, 1928])。この比例定数を修飾し、一定時間内の C＝U（＝尿中濃度×尿量）/P とすることで、「その時間内にどれだけの血液から排泄されたか」つまり「腎がどれだけの血液を浄化したか」を示すように意味付けられたのである。

一方、全身クリアランス/total (body) clearance は薬物動態/pharmacokinetics の体系化([Dost, [Half value time and total clearance](German), 1954])に伴ってその概念が探索され始め、薬物動態学の専門誌が創刊されるようになった 1973 年頃に定着してきたといえる([Rowland, Benet, Graham, 1973])。Rowland らが全身からの薬物消失/whole body drug elimination に関連する用語としてクリアランスを定義した背景については Benet が記述している([Benet, 2010])。こうして、腎クリアランスから肝クリアランスあるいは代謝クリアランス([Lewis, 1948]; [Casselman Rappaport, 1954]; [Tait, Little, Tait, Flood, 1962])への応用とその総和としての全身クリアランスが使われるようになった。その意味は、代謝や排泄など体全体の薬物処理機能の合計として、単位時間内に浄化される血液量ということである。参考までに、腎クリアランスと同様な考え方（単位時間あたりの総浄化量/血中濃度）で全身クリアランスを導くと以下のようになる。なお、血液、血漿、あるいは血清のいずれを用いても同様に考えることができるが、種々の簡便性や利点から血漿や血清が用いられる。

全身クリアランスを CL_{tot}、血中濃度と同じ濃度で薬物が分布するとみなした時の分布容積を V_d とすると、

(1) 時間 t_1 から一定時間後の t_2 までの血中濃度の変化量$[C(t_2)-C(t_1)]\times V_d$、すなわち t_1 から t_2 までに処理された薬物量を経過時間$\Delta t = t_2 - t_1$で割ると、単位時間あたりの除去量となる。

(2) 除去量$\frac{C(t_2)-C(t_1)}{t_2-t_1}\times V_d = \frac{\Delta C}{\Delta t}\times V_d$を t2→t1 の極限をとって,t1=t と置き換えると、時間 t の除去量（速度）は$V_d \times \frac{d}{dt}C(t)$となる。

(3) CL_{tot} を用いて表現すると時間 t の除去量（速度）は$CL_{tot}\times C(t)$となる。

$V_d \times \frac{d}{dt}C(t) = CL_{tot}\times C(t)$　［式 1］の両辺を時間 0 から無限大まで積分する。

$$\int_0^\infty V_d \times \frac{d}{dt}C(t)dt = \int_0^\infty CL_{tot}\times C(t)dt$$

$V_d \times [C(0)-C(\infty)] = CL_{tot}\times \int_0^\infty C(t)dt$　（V_d が C(t)に対して一定と仮定）

投与量を D、生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）を F とすると、

$V_d \times C(0) = D\times F$、$C(\infty)=0$、$\int_0^\infty C(t)dt = AUC$　なので、

$D\times F = CL_{tot}\times AUC$　すなわち　$CL_{tot} = \frac{D\times F}{AUC}$　[式 9] となる。

静脈内投与であれば、F＝1 なので$CL_{tot} = \frac{D_{iv}}{AUC_{iv}}$　[式 10]となる。

全身クリアランスを考える際に分布容積を用いたが、上記のように分布容積が濃度に対して一定という条件下で、全身クリアランスは分布容積の大きさとは関連せず独立である。Rowland らは、クリアランスの概念を理論づけて説明している([Rowland, Benet, Graham, 1973])。Rowland が clearance を提唱した背景については Benet による総説に記されている（ [Benet, 2010]）。

日本語での「クリアランス」は 1948 年に Van Slyke らの腎機能検査法としての尿素クリアランスを紹介する論文の中で、尿素の腎クリアランスの意味で血漿クリアランスが用いられている（ [阿部, 1948]）。この論文は今日でも紹介記事として優れた内容である。一方、全身クリアランスに相当する用語としては、body clearance に対応させて「体クリアランス」の使用例が 1976 年にみられる（ [田原, ほか, 1976]）。他に、血漿クリアランス（ [田原 石崎, 1978], [海老原, 田原, 芹沢, 1979]）、総クリアランス（ [石崎, ほか, 1979]; [大橋, ほか, 1980]）、薬物クリアランス（ [中野, 小川, 河津, 福田, 1980]）や単にクリアランス（ [柳浦, ほか, 1979]）としたり、total body clearance（ [石崎, 野村, 安倍, 1979], [安原, 渡部, 笠原, 坂本, 1980]）あるいは body clearance（ [吉岡, 仁志田, 久保, 森口, 勝呂, 1980]）を英語のまま用いている例もあり、種々の呼び方が混在していた。全身クリア

ランスの用例は 1983 年頃からみられ（ [笹 征. , 内藤, Bye, Whiteman, 1983]）、薬物動態学会が設立された頃に定着したものと思われる。

全身クリアランスの用途は、多岐にわたる。主なものを以下に挙げる。

(1) 薬物の体内からの消失に関わる特性を記述する。

(2) 一定の投与速度（1 日投与量）によって得られる定常状態の血中濃度を推定する。（ [樋口, 篠崎, 平岡, 川崎, 2013]参照）

(3) 期待する定常状態の血中濃度が得られる投与速度（1 日投与量）を推定する。（ [樋口, 篠崎, 平岡, 川崎, 2013]参照）