

実践麻酔 シリーズ

PONV 対策と麻酔



横田 浩史 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 心肺統御麻酔学分野 教授

Koshi Makita

プロフィール：1981年3月28日：東京医科歯科大学医学部卒業

1981年6月1日：東京医科歯科大学医学部麻酔科入局

1983年2月1日：東京都立広尾病院麻酔科勤務

1987年1月1日：東京医科歯科大学医学部麻酔科助手

1988年4月1日より1年間、英国MRCクリニカルリサーチセンター麻酔科にてJohn F. Nunn
の下visiting research fellowとして研究に従事

1992年4月1日：東京医科歯科大学医学部麻酔科蘇生科講師

1997年5月1日：東京医科歯科大学医学部麻酔科蘇生科助教授

1999年4月1日：東京医科歯科大学医学部麻酔科蘇生科教授

血液型：A型 星座：水瓶座

趣味：サッカー、テニス、スキーなど

1. 背景

術後の悪心・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting : PONV) は、エーテル麻酔の時代には80%と高頻度であった。最近の吸入麻酔では、平均すると20～30%の頻度といわれている。嘔吐は吐瀉物のある嘔吐 (vomiting) と吐瀉物のない空嘔吐 (retching) がある。悪心 (nausea) は、嘔吐に先行するむかつきであり、患者の訴えによる。小児では悪心の訴えができないことがある。PONVは患者にとって不快であり、早期離床を妨げ、日帰り手術では退院の遅れや再入院の原因となる。

これまで、PONVは術後合併症としては、小さな合併症として重要視されていなかった。しかし、1989年に英国においてセロトニン3型 (5-HT₃) 受容体拮抗薬のオンダンセトロンが、がん化学療法による嘔吐に対して承認され普及していったのを契機として、PONVに関する研究も1992年頃から急速に行われるようになった¹⁾。また同じ頃、日帰り麻酔が普及し始めたことも、PONVに対する関心が高まった一因である。それ以来、PONVに関する数々の研究が行われてきたが、治療と

予防に関するまとまった見解はなかった。最近、PONVの予防と治療に関するガイドラインが、これまでの研究を集大成する形で米国から発表された²⁾。そこに取り上げられている予防薬や治療薬には、日本でのPONVに対して保険適応が認められていないものもあり、このガイドラインをそのまま日本で使用することはできない。また、その論文の著者と5-HT₃受容体拮抗薬の製薬会社との利害関係が取りざたされており、全面的に受け入れることはできないが、これまでの膨大な研究成果がまとめられているので、そのガイドラインを中心に述べる。ガイドラインで使用したエビデンスの評価スケールをTable 1に示した。

2. 嘔吐の生理

嘔吐中枢は延髄網様体であり、種々の求心性刺激に対して嘔吐を起こす。嘔吐を引き起こす求心路にはおよそ5つの経路がある³⁾ (Fig.1)。第一に、上部消化管、咽頭、及び縦隔にあっておそらくセロトニン (5-HT) によって活性化される化学受容器または機械的受容器から入り迷走神経を介する経路。第二に、前庭迷路系から第 脳神経を介するもので、動揺病における悪心や

Table 1. エビデンスの評価スケール(文献2より引用)

研究法によるエビデンスのレベル	専門家の意見による推奨の強さ
: 1群100例以上の大規模無作為比較試験 : 体系的総説 : 1群100例未満の小規模無作為比較試験 : 非無作為比較試験または症例報告 : 専門家の意見	A : 推奨を支持する強いエビデンス B : 推奨を支持するかなりのエビデンス C : 賛否を明確にするのに不十分なエビデンス

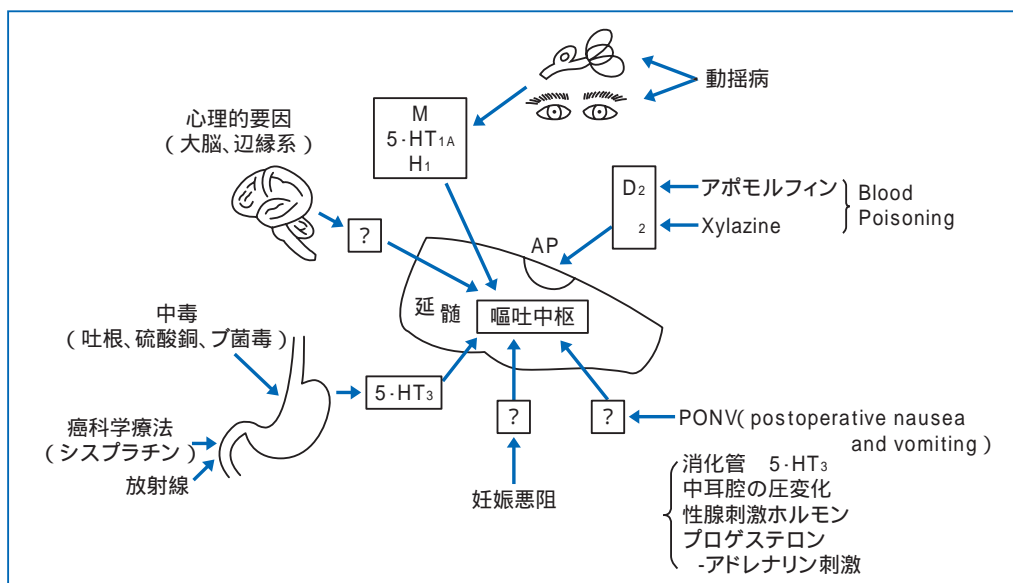


Fig.1. 嘔吐の原因と関係する受容体(文献3より引用)

嘔吐中枢は延髄にある。延髄の最後野(AP:area postrema)の中か、その近傍には化学受容器引金帯(CTZ:chemoreceptor trigger zone)があり、いろいろな原因によりCTZが刺激されると嘔吐が起こる。
 M:ムスカリン作動性アセチルコリン受容体、D₂:ドパミン2型受容体、H₁:ヒスタミン1型受容体、5-HT_{1A}:セロトニン1A型受容体、5-HT₃:セロトニン3型受容体、₂:₂アドレナリン受容体

嘔吐を起こすと考えられる経路。第三に、視覚中枢からの経路。第四に、心理的要因など辺縁系を介する経路。この経路は「むかむかするような光景」のような情動刺激による嘔吐反応に関与している。第五に、延髄の最後野にある化学受容器引金帯(chemoreceptor trigger zone:CTZ)を介するものである。CTZは、血管が豊富で脳血液関門を欠いているために、血液中の種々の化学物質によってドパミン(D₂)、 α -アドレナリン、オピオイド、セロトニンなどの受容体が活性化され嘔吐中枢へと伝わる。

PONVのメカニズムは明らかにされていない。PONVは特定の受容体拮抗薬で完全に抑えられないことから、いくつかの受容体関わっていることが考えられる。

嘔吐は、その発生機序により中枢性嘔吐と反射性嘔吐に分類される。中枢性嘔吐は嘔吐中枢とCTZへの

直接刺激により生じ、反射性嘔吐は消化管などの末梢臓器への刺激が求心路を経て反射的に嘔吐中枢に伝えられて起こる。これによって制吐薬は、次の3つに分類されている。

中枢性制吐薬：中枢性制吐薬は、嘔吐中枢やCTZ抑制作用を有する。フェノチアジン系薬、抗ヒスタミン薬が含まれる。フェノチアジン系薬のペルフェナジン、プロクロロールペラジン、クロルプロマジン、プロメタジンは、ドパミン受容体を遮断しCTZを抑制する。副作用には、悪性症候群、錐体外路症状、血圧降下、口渇・頻脈などの抗コリン作用などがある。抗ヒスタミン薬のジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミンは、内耳迷路と嘔吐中枢に選択的に作用するので、乗り物酔いやメニエル症候群に繁用される。副作用として、眠気、頭重感、全身倦怠感がある。

末梢性制吐薬：末梢性制吐薬は、消化管刺激などの反射性嘔吐を遮断するもので、副交感神経遮断薬、胃腸機能調整薬などが含まれる。

中枢性・末梢性制吐薬：中枢性・末梢性制吐薬は、中枢性と末梢性の両方の機序で作用する。メトクロプラミドは、ドパミン拮抗作用による消化管運動の促進作用とCTZの抑制作用を有し、中枢性嘔吐にも反射性嘔吐にも有効である。副作用として、錐体外路症状、悪性症候群などがある。5-HT₃受容体拮抗薬は、消化管の求心性腹部迷走神経末端に存在する5-HT₃受容体にセロトニンが結合するのを選択的に阻害し、強力な制吐作用を発揮する。5-HT₃受容体は、CTZにも存在するので中枢性にも作用する。

3. PONVの危険因子

(1)成人におけるPONVの危険因子

成人においてPONVの発生頻度を高める危険因子をTable 2に示す²⁾。リスクの高い患者を同定することによって予防投与の効果を高め、副作用を減少させることができる。Apfelらは、女性、非喫煙者、PONV歴、オピオイド使用を4大危険因子としてPONV予測頻度の単純化を試みた⁴⁾。それによると危険因子の数が0、1、2、3、4つあるとPONVの予測頻度はそれぞれ、10%、20%、40%、60%、80%になるとしている。成人では、手術の種類はTable 2に示したようにエビデンスのレベルも低く、独立した危険因子とはならないようである。

Table 2. 成人におけるPONVの危険因子(文献2より引用)

患者因子	女性(A) 非喫煙者(A) PONV歴/動揺病歴(A)
麻酔因子	2時間以内の揮発性麻酔薬使用(A) 亜酸化窒素(A) 手術中(A)と手術後(A)のオピオイド使用
手術因子	手術時間(手術時間が30分増す毎にPONVのリスクを60%増加させる。例えば、基本リスクが10%の患者では30分後には16%に増加する) (A) 手術の種類 (腹腔鏡、耳鼻咽喉科、脳外科、乳腺、斜視、開腹術、形成外科の各手術) (B)

括弧内の数値はTable 1によるエビデンスの強さを表す。

(2)小児におけるPOVの危険因子

小児では、悪心の評価が困難なために術後の嘔吐(postoperative vomiting : POV)の危険因子が調査されてきた(Table 3)。POVは、術後に両親が訴える苦情で最多のものの一つであるとともに、日帰り麻酔では再入院の最大原因の一つである。ほとんどのリスクファクターは成人と共通であるが、以下のようないくつかの相違点がある。

2歳未満ではPOVはまれ、3歳以上ではPOV発生率が平均40%と成人の2倍、年齢とともに発生率が増加するが、思春期に減少する、思春期以前には性差がない、POVの頻度が増加する手術としてはアデノイド扁桃摘出術、斜視手術、ヘルニア根治術、精巣固定術、ペニスの手術などがある。

Table 3. 小児におけるPOVの危険因子(文献2より引用)

小児では嘔吐の研究が主で悪心の研究はない
嘔吐は成人の2倍の頻度
年齢の増加と共にリスクが増大し、思春期以後は減少
思春期以前は性差なし
特定の手術でのリスク増大が明らか

成人と同様であるが、相違点は以上の通りである。

4. PONVの基本リスクを避ける - PONVの少ない麻酔管理 -

術前診察で過去にPONVで苦しんだ症例では、PONVの少ない麻酔法を選択する工夫が必要である(Table 4)。全身麻酔は区域麻酔の11倍のリスクがあるので、可能ならば区域麻酔を選択する。プロポフォールによる導入と維持は、およそ15~18%程度PONVの頻度を減少させ(NNT 5 : 後述)、特に術後早期(0~6時間)のPONV減少に有効である⁵⁾。術後の酸素投与や術後水分補給は、PONVの減少に有効との報告もある。亜酸化窒素とオピオイドは、ともにPONVを増加

Table 4. 基本リスク減少の戦略(文献2より引用)

区域麻酔の使用(A)
プロポフォールによる導入と維持(A)
手術中の酸素投与(B)
水分補給(A)
亜酸化窒素の不使用(A)
揮発性麻酔薬の不使用(A)
手術中(A)と手術後(A)のオピオイド使用を最小限にする
ネオスチグミンの使用を最小限にする(A)

括弧内の数値はTable 1によるエビデンスの強さを表す。

させる因子としてよく知られている。可能ならば術後はNSAIDsによる鎮痛や、局所麻酔薬のみによる硬膜外鎮痛を用いる。2.5mg以上のネオスチグミンによる筋弛緩のリバースはPONVを増すとされているので、必要最少量を使用することでPONVが減少する可能性がある。PONV減少のための多角的アプローチが有効な手段となり得ることを証明した報告がある。その報告では、十分な輸液、酸素投与、積極的予防薬投与(ドロペリドール、デキサメタゾン、オンダンセトロン)、プロポフォールとremifentanylによるTIVA、亜酸化窒素と筋弛緩薬の不投与、ketorolacによる鎮痛によって、日帰りの腹腔鏡検査のPONVが2%に抑えられたとしている⁶⁾。

5. PONVの予防法と治療法

(1) 予防効果の指標としてのnumber needed to treat (NNT)

薬物の効果の指標として、リスク減少率、NNTなどがある。例えば、リスク減少率を計算する場合は、次のようになる。ある薬物の予防投与によってPONVのリスクが40%から20%に減少した場合、 $(40 - 20) / 40 = 50\%$ 減少という計算になる。しかしリスク減少率は、効果を過大評価することもある。50%もリスクを減少できたという、2人に1人はその治療をすれば有効と解釈しがちである。しかし、これは誤りである。この例の場合、絶対差は $40 - 20 = 20\%$ である。すなわち、5人に投与して1人がその効果の恩恵を受けるだけである。この5人という値をNNTと呼ぶ。NNTは有効率の絶対差の逆数として計算される。この場合、 $20\% (0.2)$ の逆数 = 5である。NNTが小さいほど有効性が

高いといえる。実際の臨床では、PONVのリスクが高い患者群にのみ予防薬を投与したほうが、NNTが小さくなる可能性が高い。

(2) 成人におけるPONVの予防

日本では、Table 5に挙げる薬物は、麻酔前投薬や術後の嘔吐に対して保険適応が認められていても、PONVに対して保険適応が認められているものは少ない。従って選択の余地はほとんどないと言ってよい。使用にあたっては、この点を考慮に入れる必要がある。以下に、成人におけるPONVの予防に有効な薬物及び治療法のうち代表的なものを挙げる。

セロトニン受容体拮抗薬：セロトニン₃型(5-HT₃)

受容体拮抗薬は、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロンなど数種類が発売されているが、いずれも我が国ではPONVに対する保険適応はない。しかし、欧米のみならず日本でもPONVに対する有効性は確められている。我が国で行われたオンダンセトロンのPONVに対する第 Ⅲ相臨床試験でも、有効性は認められたが、恐らく高価なためにcost-effectivenessの観点から承認されなかったものと思われる。5-HT₃受容体拮抗薬は、手術終了時に投与するのが最も効果的とされている。また、悪心を抑える効果よりも嘔吐を抑える効果の方が強い⁷⁾。いずれの5-HT₃受容体拮抗薬も同等の作用があり、PONVの予防効果はNNTで表すとおよそ5~7である。5-HT₃受容体拮抗薬の副作用は許容範囲内のものであり、頭痛、肝酵素上昇、便秘である。それぞれの副作用のnumber needed to harmは、頭痛が

Table 5. 成人のPONVに対する制吐薬の用量と投与時期(文献2より改変引用)

薬物	用量	エビデンス	投与時期(エビデンス)	注(日本での状況)
オンダンセトロン	4 ~ 8 mg IV	A	手術終了時(A)	保険適応外
dolasetron	12.5 mg IV	A	手術終了時(A)	未発売
グラニセトロン	0.35 ~ 1 mg IV	A	手術終了時(A)	保険適応外
トロピセトロン	カプセル5 mg IV	A	手術終了時(A)	保険適応外
デキサメタゾン	5 ~ 10 mg IV	A	導入前(A)	保険適応外
ドロペリドール	0.625 ~ 1.25 mg IV	A	手術終了時(A)	保険適応外
ジメンヒドリナート	1 ~ 2 mg/kg IV	A		錠剤のみ
エフェドリン	0.5 mg/kg IM	B		保険適応外
プロクロルペラジン	5 ~ 10 mg IV	A	手術終了時(B)	適応有り
プロメタジン	12.5 ~ 25 mg IV	B	手術終了時(B)	保険適応外
スコポラミン	経皮パッチ	B	前夜または手術終了 4時間前(B)	保険適応外 (パッチは未発売)
メクロプラミド	10 mg IV		治療的投与	適応有り

欧米の指針であり、日本ではPONVに対しては保険適応外のものが多い。

36、肝酵素上昇が31、便秘が23である。(Number needed to harmの意味するところは、例えば、36人に投与するとそのうちの1人が頭痛を起こすということである。)

デキサメタゾン：デキサメタゾンは、8～10mgの静脈内投与によるPONVの予防効果がNNTにして4である⁸⁾。もっと少量の2.5～5mgで有効とする研究もある。手術終了時に投与するよりも麻酔前に投与した方がより効果的である⁹⁾。長期投与によって創感染、副腎機能抑制などの副作用があるが、1回投与による副作用は報告されていない⁸⁾。

ドロペリドール：ドロペリドールは、0.625～1.25mgの少量でPONVの予防効果がある。多く投与するほど過度の鎮静効果が表れるので少量投与に留めた方が良いと思われる。PONV予防のNNTはおよそ5である¹⁰⁾。ドロペリドールは手術終了時に投与するのが最も効果的である。モルヒネを使用する自己調節鎮痛(patient-controlled analgesia：PCA)と共に使用するとNNT=3の効果がある¹¹⁾。ドロペリドールには、QT延長とtorsades de pointesによる致死的事態が起こり得るとして、米国食品医薬品管理局(FDA)によって警告が発せられたために¹²⁾、米国では使用しにくくなったようである。QT延長とtorsades de pointesは、長期投与による合併症であり、短期間の投与では問題ないとの意見もある。FDAの警告がなければ、ドロペリドールがPONV予防の圧倒的な第1選択薬となっているはずである。

ジメンヒドリナート：ジメンヒドリナートは、抗ヒスタミン薬であり、5-HT₃受容体拮抗薬やドロペリドールと同程度の予防効果があるといわれている¹³⁾。

エフェドリン：エフェドリンは筋注が効果的という論文がある¹⁴⁾。

プロクロペラジンとプロメタジン^{15,16)}：プロクロペラジン5～10mgあるいはプロメタジン12.5～25mgを手術終了時に投与すると有効といわれているが、フェノチアジン系薬は鎮静作用のために外来手術での使用には向いていない。この2剤には、めまい、口渇、鎮静という副作用がある。

スコポラミン：スコポラミンパッチは、手術前夜あるいは手術終了4時間前から投与すると効果があるといわれているが、効果発現が遅いことと、高齢者には^{せんもう}譫妄が発生することなどから使用しにくい。また日本では、パッチ製剤は発売されていない。

針刺激：内関というツボ(Fig.2)に手術前から針刺激や圧迫刺激(acupressure)を加えるとPONVの予防効果がある。NNTはおよそ5といわれている。



Fig.2. 内関を示す

内関(Nei-Guan)というツボは、P6(Pericardium 6)とも呼ばれ、長掌筋腱と橈側手根屈筋腱の間で手首のしわから3横指(2インチ)中枢側にある。薬を使いにくい妊婦の手術に適しているかもしれない。圧迫刺激の道具は、旅行の乗り物酔いや釣りの船酔い防止のために市販されているものがあるが、長時間の着用によって圧迫部位の発赤や圧迫壊死の可能性があるので注意を要する。

メトクロプラミド(プリンペラン[®])：メトクロプラミドは、日本でおそらく最も高頻度に使われている制吐薬であるが、PONVの予防効果はないとされた。これに代わる薬が少ない日本では治療薬として使用されることが多い。

ショウキョウウ(ginger root)：ショウキョウウは、ショウガの根を乾燥させて作った健胃薬であるが、PONVの予防効果はないとされた。

カンナビノイド(nabilone, tetrahydrocannabinol)：カンナビノイドは、がん化学療法による嘔吐に対して有望といわれているが、PONVに対しては有効性が示されていない¹⁷⁾。

費用対効果(cost-effectiveness)は、予防薬を投与する決定因子となる。PONVの可能性が高い患者に予防薬を投与することには意義があるかもしれない。NNTの項で述べたように、PONVの予測頻度が40%でNNT=5の患者グループ5人に予防薬を投与した場合、予防薬の恩恵を受けるのは1人で、3人は投与しなくてもPONVは発生せず、1人は投与してもPONVが起こってしまう。5人の予防に必要な費用と投与しなかった場合に余計に掛かる費用を比較し、副作用も考慮して予防投与を行う。安価で有効性の高い薬をPONVのリスクが高い患者に予防投与するのが良いと考えられる。またPONVが発生してからの治療投与が最も

cost-effectiveであるという意見もある。費用対効果は北米の医療制度の下での結論であり、日本でどのように取り入れるかは今後検討する必要がある。

(3) 小児におけるPONVの予防

POVのリスクが高い小児への予防薬投与量を、Table 6に示す。小児でのPOVの発生は成人の約2倍といわれている。オンダンセトロン50~100 μ g/kgのNNTは2~3である⁷⁾。デキサメタゾン150 μ g/kgを予防投与した時のNNTはおよそ4である⁸⁾。ドロペリドール50~75 μ g/kgのNNTはおよそ4~5である。小児では錐体外路症状と鎮静のリスクが高いため、ドロペリドール以外の治療法を優先すべきである。

(4) PONV予防のアルゴリズム

PONV予防のアルゴリズムをFig.3に示す²⁾。PONV

の予防はPONVのリスク評価から始まる。PONVの少ない麻酔法の選択と基本リスクの減少などをまず考慮し、予防薬投与は最終的手段とする。併用療法では、5-HT₃受容体拮抗薬とドロペリドール、5-HT₃受容体拮抗薬とデキサメタゾン、5-HT₃受容体拮抗薬とプロメタジンなどがある。

(5) 治療

手術を受ける患者全員にPONVの予防薬を投与することは、コストの面から効果的とはいえず、リスクの高い患者に予防薬を投与し、その他はPONVが発生した時にPONVの治療を行うことが提唱されている。

PONVの予防薬を投与しなかった場合や、投与してもPONVが発生した場合の治療は、次のように行う。まず、悪心・嘔吐を誘発するような薬物が投与されていないか、物理的刺激がないかどうかを診察する。モ

Table 6. 小児のPOVに対する制吐薬の用量(文献2より改変引用)

薬物	用量(エビデンス)	注(日本での状況)
オンダンセトロン dolasetron	50~100 μ g/kg 最高4mgまで(A) 350 μ g/kg 最高12.5mgまで()	保険適応外 未発売
デキサメタゾン	150 μ g/kg 最高8mgまで(A)	保険適応外
ドロペリドール	50~75 μ g/kg 最高1.25mgまで(A)	保険適応外
ジメンヒドリナート	0.5mg/kg(A)	錠剤のみ
ペルフェナジン	70 μ g/kg(A)	適応有り

欧米の指針であり、日本ではPOVに対しては保険適応外のものが多い。

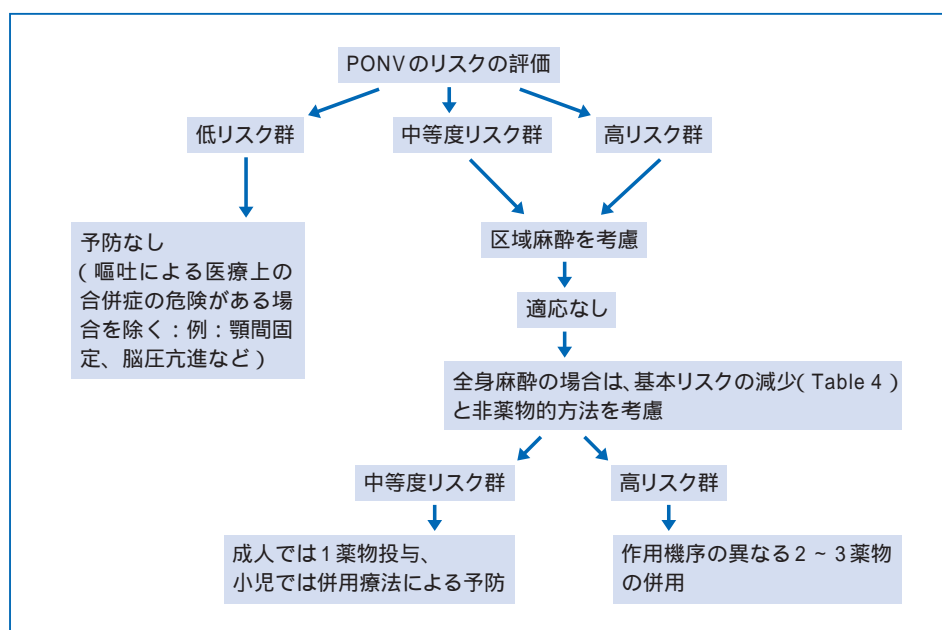


Fig.3. PONV予防のアルゴリズム(文献2より改変引用)

ルヒネによるPCAや血液の嚔下、腹部膨満などがあれば、モルヒネの減量や胃管挿入などによってこれに対処する。これらに対処した後に治療薬を投与する。

予防薬の投与を受けていない場合、治療薬として5-HT₃受容体拮抗薬の少量(オンダンセトロンでは1mg)を投与する。治療に必要な5-HT₃受容体拮抗薬の量は、予防に必要な量の1/4といわれている。5-HT₃受容体拮抗薬投与後24時間のPONV抑制効果はNNT=4~5である。ドロペリドールやプロメタジンにも同程度の効果があるといわれている。PONV予防薬を投与されている患者でPONVが発生した場合、治療薬は異なるタイプの薬物を投与する。手術後6時間以上たって発生したPONVには、スコプラミンパッチ以外の薬物を使用してよい。繰り返して投薬が必要となる場合には、5-HT₃受容体拮抗薬とドロペリドールは6時間以上、デキサメタゾン8時間以上間隔をあげる。

引用文献

- 1) Wacha MF, White PF : Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 77 : 162-184, 1992.
- 2) Gan TJ, Meyer T, Apfel C, et al. : Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 97 : 62-71, 2003.
- 3) 横田浩史 : 術後の悪心・嘔吐 . 日本臨床麻酔学会誌 18 : 359-369, 1998.
- 4) Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al. : A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 91 : 693-700, 1999.
- 5) Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al. : Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide : postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology* 95 : 616-626, 2001.
- 6) Scuderi PE, James RL, Harris L, et al. : Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 91 : 1408-1414, 2000.
- 7) Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, et al. : Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting : a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 87 : 1277-1289, 1997.
- 8) Henzi I, Walder B, Tramèr MR : Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting : a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 90 : 186-194, 2000.
- 9) Liu K, Hsu CC, Chia YY : The effective dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery. *Anesth Analg* 89 : 1316-1318, 1999.
- 10) Tramèr MR : A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting : evidence from systematic reviews. I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 45 : 4-13, 2001.
- 11) Tramèr MR, Walder B : Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during PCA therapy : a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 88 : 1354-1361, 1999.
- 12) FDA strengthens warnings for droperidol (Available at <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01123.html>)
- 13) Kranke P, Morin AM, Roewer N, et al. : Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 46 : 238-244, 2002.
- 14) Hagemann E, Halvorsen A, Holgersen O, et al. : Intramuscular ephedrine reduces emesis during the first three hours after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 44 : 107-111, 2000.
- 15) Chen JJ, Frame DG, White TJ : Efficacy of ondansetron and prochlorperazine for the prevention of postoperative nausea and vomiting after total hip replacement or total knee replacement procedures : a randomized, double-blind, comparative trial [published erratum appears in *Arch Intern Med* 159 : 615, 1999] *Arch Intern Med* 158 : 2124-2128, 1998.
- 16) Khalil S, Philbrook L, Rabb M, et al. : Ondansetron/promethazine combination or promethazine alone reduces nausea and vomiting after middle ear surgery. *J Clin Anesth* 11 : 596-600, 1999.
- 17) Lewis IH, Campbell DN, Barrowcliffe MP : Effect of nabilone on nausea and vomiting after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 73 : 244-246, 1994.