



## 抗VEGF療法による新しい未熟児網膜症治療の経験

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部</p> <p>公開日: 2023-03-07</p> <p>キーワード (Ja): 未熟児網膜症, 血管内皮増殖因子(VEGF), 抗VEGF療法, 早産児, フォローアップ</p> <p>キーワード (En):</p> <p>作成者: 上野, 大蔵, 大石, 彰, 山本, 拓也, 瀬川, 祐貴, 藤田, 智香, 古森, 美和, 彦谷, 明子, 飯嶋, 重雄</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	<p><a href="http://hdl.handle.net/10271/00004282">http://hdl.handle.net/10271/00004282</a></p>

症例報告

抗VEGF療法による新しい未熟児網膜症治療の経験

Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy for  
retinopathy of prematurity: five case series

浜松医科大学地域周産期医療学講座<sup>1)</sup>, 浜松医科大学小児科<sup>2)</sup>, 浜松医科大学眼科<sup>3)</sup>  
上野 大蔵<sup>1)</sup>, 大石 彰<sup>2)</sup>, 山本 拓也<sup>2)</sup>, 瀬川 祐貴<sup>2)</sup>, 藤田 智香<sup>2)</sup>, 古森 美和<sup>3)</sup>,  
彦谷 明子<sup>3)</sup>, 飯嶋 重雄<sup>1)</sup>

Department of Regional Neonatal-Perinatal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine<sup>1)</sup>

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine<sup>2)</sup>

Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School of Medicine<sup>3)</sup>

Daizo UENO<sup>1)</sup>, Akira OHISHI<sup>2)</sup>, Takuya YAMAMOTO<sup>2)</sup>, Yuki SEGAWA<sup>2)</sup>, Tomoka FUJITA<sup>2)</sup>,  
Miwa KOMORI<sup>3)</sup>, Akiko HIKOYA<sup>3)</sup>, Shigeo IJIMA<sup>1)</sup>

キーワード: 未熟児網膜症, 血管内皮増殖因子(VEGF), 抗VEGF療法, 早産児,  
フォローアップ

〈概要〉

抗血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 療法は, 未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity : ROP) に対する新しい治療法であり, 2019年にラニビズマブが抗VEGF薬として初めてROPに対しての適応が承認された. それをうけて当院でもこれまで抗VEGF療法を5例に施行した.

5例とも従来の光凝固療法に比べて短時間で治療が完了し, 治療後1週間で病期の改善が得られた. 症例1はその後全身状態が増悪しフォローができなかった. 症例2, 3, 4はフォローアップ中に再燃し, 症例2は追加の抗VEGF療法を行ったのち光凝固療法も追加した. 症例3, 4はフォローアップ中に無治療で病勢が改善した. 症例5は再燃はなかったもの

の, 正常な網膜血管の伸展が悪かった.

ROPのフォローアップは, 治療の時期を逃さないため基本的に1週間毎に行い, 徐々に間隔を延ばしていく. 抗VEGF療法は光凝固療法に比べ再燃のリスクが高いため, 治療後の1週間毎のフォローアップ期間が長く, 退院時期の検討にROPの病勢を考慮に入れる必要がある.

〈緒言〉

我が国において, 新生児死亡率は1000出生に1人を下回っており, 世界に冠たる低さである. 新生児医療においても, 近年では22週の超早産児の生存退院率は60%, 24週で80%を上回る高い水準を誇っている<sup>1)</sup>. これに伴い, 新生児医療の目的は「救命」を第一にしつつも「後遺症なき生存 (Intact Survival)」が重要視されるようになった. 早産児には様々な合併症のリスクがあるが, その一つに未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity : ROP) がある. ROPは未

熟な網膜血管の病的な新生・増殖が病態である。進行すると網膜剥離, 失明を引き起こし児の quality of life が大幅に低下するため, 治療のタイミングを見誤らないことが重要である。

従来, ROP に対しては光凝固療法が行われてきた。病的血管新生・増殖は, 無血管野から血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) が放出されることで生じる。光凝固療法は, レーザーで無血管野を凝固させ VEGF の産生を抑える治療法である。それに対し, 近年は抗 VEGF 薬を硝子体内に投与することで VEGF 濃度を下げる抗 VEGF 療法が注目されている。光凝固療法に比べて抗 VEGF 療法では無血管野は無傷であるため, 治療後の網膜血管伸展が望める。その反面, 再燃や牽引性網膜剥離のリスクも指摘されている<sup>2)</sup>。

抗 VEGF 療法の有効性や合併症についていくつかのメタアナリシス, システマティックレビューが報告されており, 有効性は光凝固療法と同等か高い, 有害事象は少ないか有意差がない, 治療を要する再燃率には有意差がないと結論づけられている<sup>3-5)</sup>。

抗 VEGF 療法による児への長期的影響については, 光凝固療法と比較して高度近視が少なく成長障害や神経発達予後に差がないことが示されている<sup>6-9)</sup>。

これまで, 抗 VEGF 薬には ROP に対する適応が承認されたものがなかったが, 2019 年に抗 VEGF 薬であるラニビズマブが ROP に対して初めて適応が承認され, 当院でも導入した。2022 年 8 月までに早産児 5 例に抗 VEGF 療法を行っており, その臨床経過について報告する。

#### 〈当院における ROP 診療〉

当院で早産児に対し眼底診察を行う基準は, 在胎週数 32 週未満または出生体重 1500 g 未満の児を基本としている。診察開始時期は, 在胎週数 26 週未満であれば修正 29 週に入ったとき, 在胎週数 26 週以

上であれば生後 3 週目を目安としている。網膜の最周辺まで血管が伸展し, ROP 発症のリスクがなくなればフォローアップは終了となる。

当院では活動期の国際分類に基づき, 表 1 に示す ETROP (early treatment for ROP) 基準<sup>10)</sup> を用いて治療を行っている。光凝固療法は新生児集中治療室 (Neonatal Intensive Care Unit : NICU) 内で行い, 鎮静は新生児科医が行うが, 抗 VEGF 療法は手術室で麻酔科医による全身麻酔下で行っている。ラニビズマブの適応が承認されてからは, 原則として抗 VEGF 療法を第一選択としている。

治療後の眼科診察は数日おきに行い, 病勢によって 1 週間毎, 2 週間毎, 1 ヶ月毎と徐々に延長していく。修正週数や体重, その他の全身状態は退院可能な状況でも, ROP の病勢が強いうちは入院を継続している。退院後の再治療や頻回の外来通院は患児, 家族への負担が大きいため, 少なくとも 2 週間毎のフォローアップにできる程度に病勢が落ち着いてから退院させるようにしている。

#### 表 1. ET-ROP (early treatment for ROP) 基準

zone I : plus disease(+)のすべてのstage
zone I : plus disease(-)のすべてのstage3
zone II : plus disease(+)のstage2, 3 (posterior zone II はzone I に準じて)
aggressive ROP (2021年、aggressive posterior ROPより名称改訂 <sup>2)</sup> )

上記の病期分類に達した段階で治療を開始する。

〈症例〉

表 2 に症例の臨床経過, 表 3 に症例の未熟児網膜症経過を示す。

**症例 1 :** 在胎 29 週 1 日, 1054 g で出生した女児

#### 【入院中 ROP 経過】

眼底の診察は日齢 20 (修正 32 週 0 日) より開始し

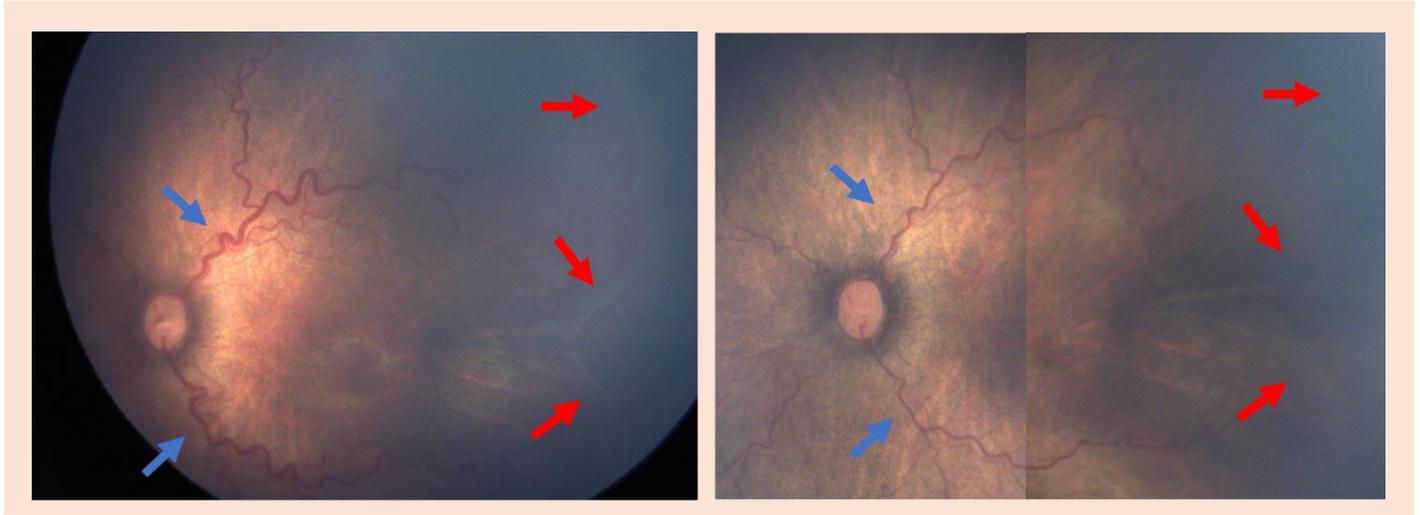


図1. 症例2：抗VEGF療法前後の眼底写真

左：治療前 zone II, stage 2, plus disease (+) 右：治療後 zone II, stage 1, plus disease (±)  
網膜血管（青矢印↑）の蛇行，拡張が改善。  
境界線（demarcation line：赤矢印↑）が不明瞭化。

た。眼底の透見は不良だったが ROP の発症はなかった。日齢 104（修正 44 週 0 日）になっても網膜血管の伸びが悪く zone I と判断した。増殖性変化，plus disease も出現しており zone I, stage 1, plus disease (+) と診断し，日齢 105（修正 44 週 1 日）に両眼ヘラニビズマブ硝子体内注射を施行した。麻酔時間 26 分，手術時間 6 分，NICU 出棟から帰室まで 64 分だった。

治療後 1 週間（日齢 112，修正 45 週 1 日）の診察で zone II, stage 0, plus disease (-) と改善した。治療後 2 週間（日齢 125，修正 47 週 0 日）で左眼に境界線が全周性に出現し zone II, reactivated stage 1, plus disease (-) となった。進行すれば再治療の可能性もあったが，その前に全身状態の悪化により日齢 135（修正 48 週 3 日）に永眠した。

症例 2：在胎 25 週 5 日，514 g で出生した女児

#### 【入院中 ROP 経過】

眼底の診察は日齢 29（修正 29 週 5 日）より開始。透見性は悪かったが見える範囲で血管拡張はなかった。日齢 57（修正 33 週 5 日）に境界線が出現し zone II, stage 1, plus disease (-) となった。その後も増悪傾向が続き，日齢 79（修正 37 週 0 日）に zone II, stage

2, plus disease (+) と診断し，両眼ヘラニビズマブ硝子体内注射を行った。麻酔時間 22 分，手術時間 5 分，NICU 出棟から帰室まで 40 分だった。

治療後 1 週間（日齢 85，修正 37 週 6 日）で zone II, stage 1, plus disease (±) に改善した。治療前後の眼底写真を図 1 に示す。その後血管の伸展が進まず，治療後 5 週間（日齢 113，修正 41 週 6 日）頃から，増殖膜の再増悪，血管蛇行の再燃が見られ zone II, reactivated stage 2, plus disease (+) となったため，日齢 133（修正 44 週 5 日）に 2 回目のラニビズマブ硝子体内注射を両眼へ行った。麻酔時間 41 分，手術時間 5 分，NICU 出棟から帰室まで 62 分だった。

2 回目の治療後 1 週間（日齢 142，修正 46 週 0 日）で境界線は不明瞭となり，血管蛇行も改善していた。その後血管伸展が進まず，2 回目の治療後 9 週間（日齢 198，修正 54 週 0 日）経過しても zone II にとどまり，1 週間毎のフォローアップが続いていた。自宅が遠方であること，母親に重度のアルコール依存症，アルコール性肝硬変があることから，1 週間毎の通院が困難と考えられた。ROP のフォローアップによる入院の長期化が懸念されたため，2 回目の治療後 11 週（日齢 210，修正 55 週 5 日）に光凝固療法を行っ

た。施術時間は125分だった。

光凝固療法後1週間毎のフォローアップを継続し、3週間の経過で増悪傾向がなかったため、日齢239(修正59週6日)に退院し外来での経過観察となった。

#### 【退院後経過】

2週間毎の通院で増殖膜の再燃はなく血管蛇行の増悪もなかったため、光凝固療法後2ヶ月でフォローアップ間隔を1ヶ月に伸ばすことができた。

**症例3:** 在胎27週0日、590gで出生した女児

#### 【入院中ROP経過】

眼底の診察は日齢23(修正30週2日)から開始した。日齢65(修正36週2日)にzone II, stage 1, plus disease (-)でROPを発症し、日齢107(修正42週2日)にはzone II, stage 3, plus disease (-)となっていた。その後も血管伸展がないまま増殖膜が肥厚しstage 4への進行が懸念されたため、日齢136(修正46週3日)に両眼のラニビズマブの硝子体内注射を行った。麻酔時間21分、手術時間6分、NICU出棟から帰室までは55分だった。

治療後1週間(日齢142, 修正47週2日)でzone II, stage 1, plus disease (-)に改善した。治療後3週間(日齢156, 修正49週2日)より再度境界線の肥厚が見られていたが進行は遅く、正常血管の伸展も見られていた。治療後8週間(日齢192, 修正54週

3日)にzone IIIに到達した。全身状態も安定していたため、治療後約10週間(日齢207, 修正56週4日)で退院となった。

#### 【退院後経過】

フォローアップは、入院中1週間毎だったが退院後は2週間毎となった。その後徐々に間隔は延ばしていき、1歳現在でまだ血管が最周辺に到達しておらず、2ヶ月毎のフォローアップとなっている。

**症例4:** 在胎25週5日、808gで出生した男児

#### 【入院中ROP経過】

眼底の診察は日齢30(修正30週0日)より開始し、透見性は不良だったがzone II, stage 0, plus disease (-)だった。日齢44(修正32週0日)にzone II, stage 1, plus disease (-)で発症し、日齢69(修正35週4日)にzone II, stage 3, plus disease (+)まで進行したため、日齢70(修正35週5日)に両眼ヘラニビズマブ硝子体内注射を行った。麻酔時間29分、手術時間5分、NICU出棟から帰室までは60分だった。

治療後1週間(日齢78, 修正36週6日)でzone II, stage 1, plus disease (-)に改善したが、治療後7週間(日齢120, 修正42週6日)でzone II, reactivated stage 2, plus disease (-)に再燃した。再治療の可能性はあったが進行は緩徐であったため、1週間毎のフォローアップが長期化すると考えられた。児は退院が

## 表2. 症例の臨床経過

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
在胎週数	29週1日	25週5日	27週0日	25週5日	23週6日
出生時体重 (g)	1054	514	590	808	717
周産期リスク	二絨毛膜二羊膜双胎第2子 妊娠高血圧腎症	妊娠高血圧腎症 アルコール性肝硬変	胎児発育不全	前期破水	切迫早産
分娩方式	帝王切開	帝王切開	帝王切開	帝王切開	経膈分娩
Apgar score (1分値/5分値)	7/8	2/5	3/6	1/7	1/8
呼吸窮迫症候群	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
人工呼吸管理期間 (日)	125	112	1	20	80
酸素投与期間 (日)	135	239 (在宅HFNC)	83	124 (在宅酸素)	128 (在宅酸素)
治療を要した動脈管開存症	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
経腸栄養が100ml/kg/dayに達した日齢 (日)	40	39	41	13	30
敗血症	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
脳室内出血、脳室周囲白質軟化症	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
赤血球輸血	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

表3. 症例の未熟児網膜症経過

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
ROP発症時修正週数	36週0日	33週6日	36週2日	32週0日	31週3日
初回治療時修正週数	37週1日	37週0日	46週3日	35週5日	34週4日
麻酔時間/手術時間/出棟-帰室時間 (分)	26/6/64	22/5/40	21/6/55	29/5/60	37/8/60
治療開始時病期分類	zone I, stage1, plus(+)	zone II, stage2, plus(+)	zone II, stage3, plus(-)	zone II, stage3, plus(+)	zone II, stage1, plus(-)
治療後1週間時病期分類	zone II, stage0, plus(-)	zone II, stage1, plus(-)	zone II, stage1, plus(-)	zone II, stage1, plus(-)	zone II, stage0, plus(-)
追加治療	なし	抗VEGF療法 光凝固療法	なし	なし	なし

可能な状態になっており、家族へ再燃のリスク、追加治療の可能性を説明したうえで、1週間毎の通院を希望したため日齢124（修正43週3日）に退院となった。

【退院後経過】

治療後10週間（日齢141，修正45週6日）をピークに進行が止まり、治療後16週間（日齢183，修正51週6日）より2週間毎に間隔を延ばすことができた。生後7ヶ月（治療後約5か月）の時点でまだ zone II, stage 1 であり、2~3週間毎のフォローアップを継続している。

症例5：在胎23週6日，717gで出生した男児

【入院中ROP経過】

眼底の診察は日齢31（修正28週2日）より開始し、zone I~II, stage 0, plus disease (-) だった。日齢53（31週3日）に zone II, stage 1, plus disease (-) で発症した。児が人工呼吸器を離脱できる状態になった時期には、網膜血管の蛇行、拡張が見られ preplus disease (+) となっていた。stage も緩徐に進行しており、人工呼吸器離脱後早期に zone II, stage 2, plus disease (+) となり治療基準に達すると考えられた。そのため stage 1 ではあったが人工呼吸管理中に治療する方針とし、日齢75（34週4日）に両眼のラニビズマブ硝子体内注射を行った。麻酔時間は37分、手術時間は8分、NICU出棟から帰室まで60分だった。

治療後1週間（日齢81，35週3日）で境界線は透明に抜けて薄くなっており、血管拡張も改善が見ら

れていた。治療後6週間（日齢117，修正40週4日）になっても血管の伸展は zone II にとどまっております境界線を超えなかったため、1週間毎のフォローアップが続いていた。児の状態は退院が可能であり、家族と相談のうえ、症例4と同様に外来での1週間毎のフォローアップの方針とし、日齢128（修正42週1日）に退院となった。

【退院後経過】

治療後8週間（日齢137，修正43週3日）で血管の伸展が見られ、zone III に達したためフォローアップ間隔を徐々に伸ばしていくことができた。現在、生後9ヶ月（治療後約6ヶ月）で zone III, stage 0, plus disease (-)。血管が最周辺の手前まで伸展しており、2ヶ月毎のフォローアップを継続している。

〈考案〉

ROPの抗VEGF療法の利点として、治療が短時間で済むことが挙げられる。今回経験した5例とも硝子体内への投与そのものは数分で終わり、麻酔時間、手術室への移動を含めても1時間前後で完了した。従来の光凝固療法は長ければ治療時間が数時間に及ぶため、その分児への負担も大きかった。現在は設備の問題で手術室で行っているが、NICU内で抗VEGF療法を行うことができればさらにその負担は軽くなると考えられ、体制作りが今後の課題である。

また、5例とも治療後1週間で病的血管が退縮したことが確認できており、効果の発現が早いことも抗VEGF療法の特徴である。Chiang MFら<sup>2)</sup>は抗

VEGF療法後の退縮は早ければ1~3日で起こり、これは光凝固後の7~14日より早いと報告している。

当院では、フォローアップが2週間毎に空けられるようになってからの退院を原則としている。抗VEGF療法単独の治療だった症例3, 4, 5で2週間間隔に延ばせたのは、それぞれ治療後10週, 16週, 8週だった。自施設で光凝固療法を行った症例での検討では、治療後3~13週間(中央値7.2週間)で2週間毎の診察に移行できており、抗VEGF療法の方が1週間毎のフォローアップ期間が長期化する傾向にあった。

フォローアップ間隔が伸ばせない理由として、再燃が高率に起こることが挙げられる。症例2, 3, 4では、それぞれ治療後5週間, 3週間, 7週間で再燃している。抗VEGF療法では無血管野が無傷なため、病的血管の伸展する素地が残る再燃のリスクとなる。

「未熟児網膜症に対する抗VEGF療法の手引き」<sup>14)</sup>において、抗VEGF療法後のフォローアップは投与後16週間まで1週間毎を推奨している。症例3, 5では、児及び家族の負担を考え、それよりも早くフォローアップ間隔を延長した。2症例ともzone IIIまで血管が伸展したこと、stageの進行がないことから再燃リスクが少ないと判断した。再燃のリスク因子として、治療時週数が早い、治療時の血管伸展がzone Iである、Apgar scoreが低い、母体妊娠糖尿病などが報告されており<sup>11)-13)</sup>、フォローアップ間隔を延長する際にはこれらを考慮する必要がある。また手引きのなかでは言及されていないが、フォローアップ間隔を延長する際に病期分類を踏まえて検討することは重要であると考えた。

また、血管の伸展具合もフォローアップ間隔を検討する際に重要である。症例2の2回目のラニビズマブ投与後と症例5では、病期の増悪はなかったものの血管の伸展がzone IIから進まず無血管野が広範囲に残っていた。これまでも抗VEGF療法後に

血管伸展が不良となることが報告されており<sup>15)-17)</sup>、血管伸展不良のまま10年経過してROPが再燃し治療を要した例もある<sup>18)</sup>ため、血管伸展が得られるまでは慎重にフォローアップするべきである。抗VEGF療法後は血中VEGF濃度が低下するが、その抑制効果は一時的なものである<sup>19)20)</sup>。血中VEGF濃度が正常化したあとも長期にわたって血管伸展が抑制される理由は明らかになっていない。

症例2, 4, 5では、フォローアップ間隔が1週間毎の時期に全身状態は退院可能となっていた。症例4, 5では、家族の理解を得たうえで外来通院を選択したが、症例2では頻回の通院が困難であったため、光凝固療法を追加した。それにより早期にフォローアップ間隔を延長できた。病期の進行がない血管伸展不良例で光凝固療法を行うことはその後の血管伸展が望めなくなるため、適応には慎重になる必要がある。一方で、フォローアップが頻回になることでの患児、家族の負担も考慮すべきであり、個々の症例において十分な説明と同意に基づいて行っていくことが重要である。

#### 〈結論〉

新しいROP治療である抗VEGF療法を施行した5例について報告した。抗VEGF療法は光凝固療法に比べて短時間で行うことができ、効果の発現も早い。一方で、再燃のリスク、血管伸展の遅延のためフォローアップ期間が長期化するという面もあり、退院時期、外来でのフォローアップについて柔軟に対応していく必要がある。

#### 〈引用文献〉

- 1) 新生児臨床研究ネットワーク (NRNJ : Neonatal Research Network Japan) データベース [http://plaza.umin.ac.jp/nrnndata/reports/nrn4\\_2019](http://plaza.umin.ac.jp/nrnndata/reports/nrn4_2019).
- 2) Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al.

- International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128:e51–e68.
- 3) Wang SD, Zhang GM. Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2020;13:806–815.
  - 4) Wang Z, Zhang Z, Wang Y, et al. Effect of ranibizumab on retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:897869.
  - 5) Taher NO, Ghaddaf AA, Al-Ghamdi SA, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection for retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:884608.
  - 6) Marlow N, Stahl A, Lepore D, et al. 2-year outcomes of ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW extension study): prospective follow-up of an open label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:698–707.
  - 7) Tsiropoulos GN, Seliniotaki AK, Haidich AB, et al. Comparison of adverse events between intravitreal anti-VEGF and laser photocoagulation for treatment-requiring retinopathy of prematurity: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2022 (Online ahead of print).
  - 8) 永藤 元道, 宮園 弥生, 竹内 秀輔, 他. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法を行った早産児の 3 歳時の身体発育, 神経予後についての検討. *日新生児成育医会誌*. 2019;31:428–434.
  - 9) 野呂 歩, 水島 正人, 内田 雅也, 他. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法を行った早産児の 3 歳時の身体発育, 神経予後についての検討. *日周産期・新生児会誌*. 2022;58:250–257.
  - 10) Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684–1694.
  - 11) Chan JJT, Lam CPS, Kwok MKM, et al. Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. *Sci Rep*. 2016;6:27082.
  - 12) Ling KP, Liao PJ, Wang NK, et al. Rates and risk factors for recurrence of retinopathy of prematurity after laser or intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Retina*. 2020;40:1793–1803.
  - 13) Wu FY, Yu WT, Zhao DX, et al. Recurrence risk factors of intravitreal ranibizumab monotherapy in retinopathy of prematurity: a retrospective study at one center. *Int J Ophthalmol*. 2023;16:95–101.
  - 14) 寺崎 浩子, 東 範行, 北岡 隆, 他. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き. *日眼会誌*. 2020;124:1013–1019.
  - 15) Jin E, Yin H, Gui Y, et al. Fluorescein angiographic findings of peripheral retinal vasculature after intravitreal conbercept versus ranibizumab for retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol*. 2019;2019:3935945.
  - 16) Cheng Y, Liu TG, Li WY, et al. Fluorescein angiography of retinal vascular involution after intravitreal injection of ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:79–82.
  - 17) Meng QY, Cheng Y, Zhao MW, et al. The process of retinal vascularization in retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment in China. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:1146–1150.
  - 18) Taylor K, Ghergherehchi L, Rao P, et al. Very late-onset reactivation of retinopathy of prematurity post anti-VEGF bevacizumab treatment for type 1 ROP: a case report. *J AAPOS*. 2021;25:180–184.
  - 19) Zhou Y, Jiang Y, Bai Y, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of retinopathy of prematurity with ranibizumab.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254:31–36.

- 20) Zhang H, Yang X, Zheng F, et al. Changes in serum concentrations of vascular endothelial growth factors-A and B after intravitreal injection of ranibizumab and conbercept for retinopathy of prematurity. *Ophthalmologica*. 2023 (Online ahead of print).