

未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き

未熟児網膜症眼科管理対策委員会[†]

I 緒 言

未熟児網膜症(retinopathy of prematurity: ROP)は、小児に重篤な視覚障害を起こす危険がある疾患である。その治療は、これまで光凝固と網膜硝子体手術が主体であったが、抗血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)療法が新しい選択として加わるようになった。これまで抗 VEGF 薬は適応外で使用されていたが、ラニズマブ(ルセンティス[®])が国際共同治験を経て、本邦でも2019年11月に認可された。さらに他の薬物の治験も進んでいる。

一方で、ROPに対する抗 VEGF 療法の適応はまだ十分に定まったとはいえない。長期的な眼や全身の合併症については、まだ治験での調査が継続中である。投与の方法は、成人の硝子体内注射とは異なる点も多く、注意が必要である。

そこでこのたび、日本眼科学会を中心とする4団体の合同委員会では「未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き」を作成した。ROP診療に役立てていただき、患児の重篤な視力障害を防ぐことに寄与できれば幸いである。

II ROPに対するラニズマブの国際共同治験

ROPに対する抗 VEGF 療法として、ラニズマブの国際共同治験、RAINBOW study(Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity)が、2017~2018年に行われた。

本治験では、ROPにおいてレーザー光凝固療法とラ

ニズマブ硝子体内注射の治療成功率を比較した。対象は出生体重1,500 g未満の両眼ともに治療を要するROPであり、225例が登録された。参加国は26か国で、日本からは最多の症例が登録された。症例は治療法によって、ラニズマブ0.2 mg(成人用量の40%)注射、ラニズマブ0.1 mg(成人用量の20%)注射、レーザー光凝固の3群にランダム化され、初回治療が両眼に対して同時に行われた。初回治療後にROPが悪化した場合は、治療後28日以降であれば同じ治療の追加が各眼で2回まで許されるが、28日未満であればレスキューとして別の治療が行われた。

治療評価の主要項目は治療の成功であり、その成功とは「治療開始24週後、両眼とも活動性のROPがなく、網膜の牽引や剝離など不良な形態学的転帰もない」と定義された。225例の対象はそれぞれ治療別の3群にランダム化され、各群とも約90%の症例で試験が完了され、10%は観察期間が短いなどの理由でドロップアウトした。各群において、患者の性、人種、年齢(出生週数、治療週数)、ROPの病期分布に差はなかった。

結果は、治療成功率がラニズマブ0.2 mg群で80.0%、ラニズマブ0.1 mg群で75.0%、レーザー群で66.2%であったが、統計学的有意差は認められなかった。しかしラニズマブ0.2 mg群で治療後20週にドロップアウトした1例を加えると、ラニズマブ0.2 mg群とレーザー群の間に有意差が認められた。0.1 mgでは有意差がなかったため、0.2 mgの使用が推奨された。治療成功率において、患者の性、人種、年齢(出生週数、治療週数)、ROPの病期分布による差はなかった。

眼合併症は、結膜出血、網膜出血などで、成人の硝子

[†]：未熟児網膜症眼科管理対策委員会(日本眼科学会、日本網膜硝子体学会、日本小児眼科学会、日本眼科医会)

委員長：寺崎 浩子(名古屋大学未来社会創造機構)

委員：東 範行(国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室)

北岡 隆(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学教室)

日下 俊次(近畿大学医学部眼科学教室)

近藤 寛之(産業医科大学眼科学教室)

仁科 幸子(国立成育医療研究センター眼科・視覚科学研究室)

盛 隆興(盛眼科医院)

山田 昌和(杏林大学医学部眼科学教室)

吉富 健志(福岡国際医療福祉大学視能訓練学科)

転載問合せ先：公益財団法人日本眼科学会

〒101-8346 東京都千代田区神田猿樂町2-4-11-402

E-mail: jos2@po.nichigan.or.jp

利益相反：寺崎浩子(カテゴリーF：カールツァイス、カテゴリーP)、日下俊次(カテゴリーF：参天製薬、千寿製薬)

体内注射でみられるものと差はなく、いずれも軽微であった。全身合併症は、未熟児特有の全身の問題が中心で、治療によって惹起されたと思われるものはなかった。眼内に投与されたラニビズマブが血中に回って全身に影響を及ぼすことが危惧されたが、ラニビズマブ投与直後から測定した血中 VEGF 濃度は 14 日目、28 日目では低下がみられなかった。

本試験の結果は Lancet 誌に掲載されたが¹⁾、その後 5 年間にわたって眼底の変化や視力、全身への影響が追跡される。

Ⅲ 用法・用量

2020 年 10 月現在、日本で ROP に対する治療薬として承認されている抗 VEGF 薬はラニビズマブ(ルセンチス[®])のみである。前項で述べられた RAINBOW study の結果を踏まえ、承認された用量は片眼 1 回につき 0.2 mg(0.02 mL)である。なお、ラニビズマブの製剤にはバイアルとプレフィルドシリンジキットがあるが、ROP に承認されているのはバイアル製剤のみである。初回投与後必要な場合は再投与可能であるが、添付文書では 1 か月以上の間隔をあけることとなっており、治験時に 28 日以降で再投与が可能であった投与間隔と異なるため注意が必要である。

Ⅳ 適 応

初回治療適応は網膜光凝固術と同様に Early Treatment for ROP study(ETROP study)の基準に準じるものとする。

つまり、国際基準に基づいて以下のいずれかの網膜所見を有する ROP の状態のとき、72 時間以内に治療することが推奨される。

- ① plus disease を伴う zone I すべての ROP
- ② plus disease を伴わない zone I stage 3 ROP
- ③ plus disease を伴う zone II stage 3 ROP

④ aggressive posterior ROP(AP-ROP)

注記 1：④では、可及的速やかに行う。

注記 2：plus disease を伴う zone II stage 2 ROP の適応については RAINBOW study の対象とはなっておらず、評価が定まっていないため、今後の検討を要する。

Ⅴ 方法と注意点

硝子体内注射の方法は日本網膜硝子体学会「黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン」²⁾を参考にして、前処置を含む準備、感染予防、合併症予防を行うのがよい。以下に実際の硝子体内注射の方法を示すが、記した方法はあくまでも推奨であり、個々の症例にとって最適と思われる方法を施設または施術者が選択すべきである。

急性期では患児は新生児集中治療室(neonatal intensive care unit : NICU)や新生児回復室(growing care unit : GCU)に入院中であり、保育器の中、あるいは手術室で硝子体内注射を行う必要がある。麻酔方法は、介助者の体動制止下での点眼麻酔による方法や新生児科医師による経静脈麻酔薬の投与、手術室での麻酔科管理による全身麻酔などさまざまな方法があるが、施設の状況に応じて適切な方法を選択する。

NICU や GCU では処置用顕微鏡を搬入し、保育器内の患児の頭の位置に合わせて顕微鏡の鏡筒の位置を調整する、あるいは双眼ルーペを用いるなどの工夫が必要である。手術室では、手術に準じて挿管チューブの固定や麻酔器の配置を行ったのち、頭位の確保を行う。

低出生体重児は成人と異なり、術野(顔面・眼球)が小さく、毛様体扁平部も未熟で輪部からの距離も短いため、輪部から 1.0~1.5 mm 後方において注射針の刺入を行う。成人と同じように輪部から 3~4 mm の部位で注射を行うと網膜を貫通してしまう可能性が高いので注意が必要である(図 1)。また、水晶体が相対的に大きいため、下方(垂直・後方のこと)に向けて針を刺入しなけれ

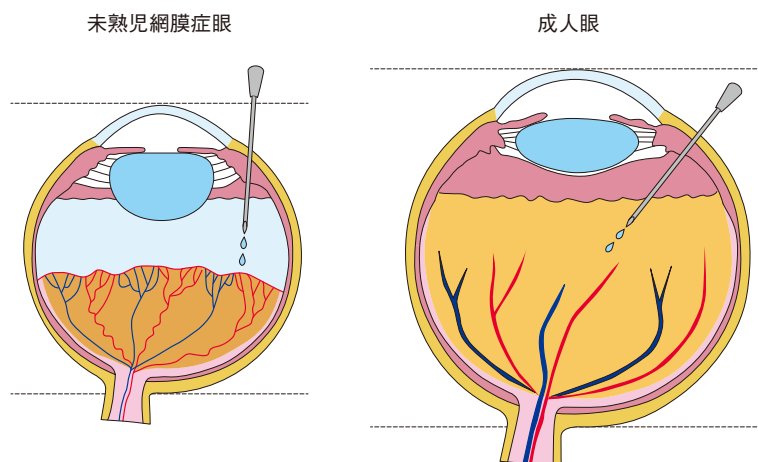


図 1 未熟児網膜症眼への抗血管内皮増殖因子(VEGF)薬硝子体内注射手技。

ばならない。成人の硝子体内注射のように眼球中央に向けてやると、水晶体を貫通してしまう危険がある。

1. 硝子体内注射前

硝子体内注射に使用する薬剤(消毒液、局所麻酔薬や散瞳薬など)への過敏症などについて事前に小児科医や麻酔科医など担当する他科医師と検討しておく。

2. 硝子体内注射手順

- 1) 治療前点眼：散瞳薬、局所麻酔薬を点眼する。
- 2) 術者、介助者はマスクを着用する。点眼麻酔や経静脈麻酔薬下では、投与介助者は患児の頭部を両手で押さえて動かないようにする。
- 3) 術者は手指の消毒を行い、滅菌手袋を着用する。
- 4) 術前の最終チェックとして、投与眼(左右)と投与する薬剤の確認を行う。
- 5) 眼周囲皮膚、眼瞼縁、睫毛にヨウ素系消毒液を塗布する。余分な液体は滅菌ガーゼで拭き取り、眼周囲の皮膚を乾燥させる。
- 6) 結膜嚢内に希釈したヨウ素系消毒用洗浄液を点眼し、しばらく放置する。
- 7) 滅菌した開眼器で開眼する。
- 8) 注射用シリンジを準備し、過量投与を防ぐため投与量(0.02 mL)の確認を行う。
- 9) 硝子体内注射には 30 ゲージ程度の注射針を用いる。滅菌鑷子で結膜組織を把持固定後、角膜輪部から 1.0~1.5 mm 後方において注射針の刺入を行う。水晶体の損傷を避けるためには、硝子体腔の中心部ではなく下方に向けて刺入する(図 1)。網膜損傷を回避するため注射針を刺入しすぎないように注意し、薬液を硝子体内に注入する。
- 10) 注意深く注射針の抜針を行ったあと、薬液の逆流を防ぐため、数秒間注射部位の結膜を鑷子で把持するか、滅菌綿棒にて圧迫するのが望ましいが、眼球の把持固定が困難であれば無理には行わない。硝子体内注射直後には眼圧上昇により角膜浮腫が生じることがある。眼圧の上昇は一過性であり³⁾、角膜浮腫も短時間で回復する。

VI 経過観察の方法

注射後1日目、3~4日目には、眼内炎などの有害事象の有無をチェックし、網膜症の活動性が低下しているかどうか観察する。

ラニビズマブ硝子体内注射後には再燃が高率に起こるため、いったん網膜症が鎮静化しても、定期的な眼底検査が不可欠である。RAINBOW study¹⁾では 31%に追加治療を要し、再治療の時期は、投与後 4~16 週(中央値：8 週)であった。したがって投与後 16 週までは、週 1 回の眼底検査が推奨される。

AP-ROP に対しては、抗 VEGF 療法単独では治療困難であり、75.0~87.5%の症例に追加治療を要する⁴⁾⁵⁾。投与後 1~3 週以内の早期に再燃を起こす例があり、頻回の眼底検査を要する。ラニビズマブの再投与は 1 か月経過しないとできないため、光凝固による追加治療が必要となる。また光凝固を併用しても、投与後 3~4 か月以降の後期に網膜虚血による再燃を起こし、急激な線維収縮による牽引性網膜剝離を来す非典型例があるため注意を要する⁶⁾(図 2)。

国際的な多施設後向き研究によると、抗 VEGF 療法後の牽引性網膜剝離は、投与後 4~335 日で起こっている⁷⁾。したがって、網膜血管が眼底周辺部まで正常に発達していない場合には、投与後 1 年間は細かく定期的な眼底検査を継続することが望ましい(Q & A 参照)。網膜血管の正常発達の評価には蛍光眼底造影が役立つ。

VII 再投与の基準

網膜症の再燃に対しては、特に plus disease(2 象限以上の網膜血管の拡張と蛇行)の再出現に注目し、ETROP study の治療基準に準じて追加治療を行う(図 3)。蛍光眼底造影を実施すると再増殖の有無と範囲が明瞭となる。

しかし全身への影響を考慮し、ラニビズマブの再投与は 1 か月以上の間隔をあける必要がある。このため AP-ROP、zone I ROP で、初回投与後に線維血管増殖組織の充血、網膜血管の拡張・蛇行、異常血管吻合が残存し、網膜血管の活動性が低下しない場合には、光凝固治療を早期に併用する。さらに線維増殖が伸展して網膜に牽引が生じた段階では、牽引性網膜剝離の範囲が狭い場合を除き、再投与は無効であり、硝子体手術、バックリング手術の適応となる。

VIII Q & A

Q1. 硝子体内注射が適応にならない症例

1. 活動性の高い、すなわち充血した線維増殖が広範に存在する場合には、抗 VEGF 療法後に増殖膜の収縮によって牽引性網膜剝離が発生あるいは進行することがあるため、抗 VEGF 薬硝子体内注射での単独治療は適応ではない⁸⁾⁹⁾(図 4)。硝子体手術が数日で必要となる可能性を想定して、硝子体手術が行える施設への搬送を考慮するなど、治療法、適応を慎重に検討する必要がある。
2. 初回投与後 1 か月未満の追加投与。
3. 眼局所の感染症がある例。

Q2. レーザー光凝固治療と抗 VEGF 療法の選択基準

どちらかの治療法を選択すべきかという絶対的な基準はない。抗 VEGF 療法は、重症例に施行が容易であること、治療時間が短く患児への負担が少ないこと、網膜血管の伸展が得られる可能性があることなどの利点があ

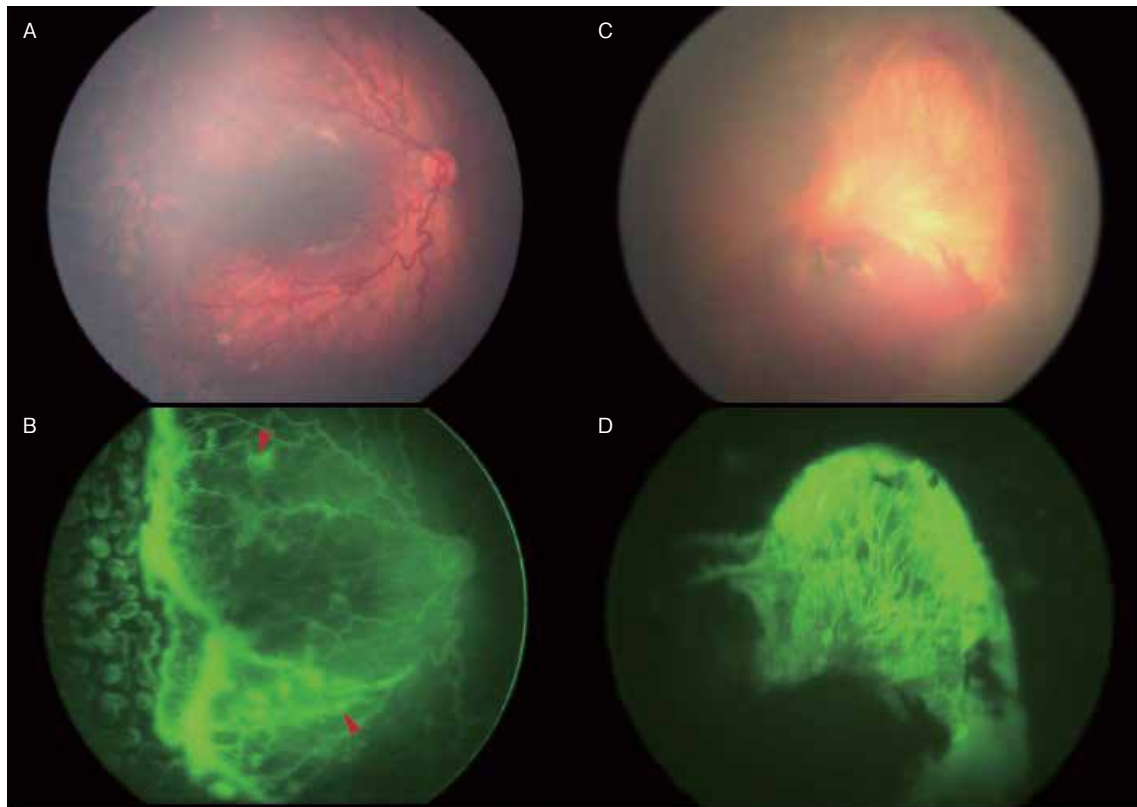


図 2 抗 VEGF 療法後の再燃(ベバシズマブ投与後 15 週)。

- A : 右眼。耳側の光凝固瘢痕上に増殖が再燃し、網膜血管の拡張・蛇行が顕著に起こっている〔在胎 22 週 390 g で出生、修正 30 週 aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP) で硝子体内ベバシズマブ投与、その後光凝固を追加、修正 45 週(硝子体内ベバシズマブ投与後 15 週)で両眼に再増殖し硝子体手術を施行〕。
- B : 右眼の蛍光眼底造影。再増殖は光凝固瘢痕上だけでなく、後方の網膜血管からも生じている(赤矢頭)。
- C : 左眼。顕著な再増殖が起こり、光凝固瘢痕部だけでなく乳頭を含んで後極部全体が増殖組織に覆われている。
- D : 左眼の蛍光眼底造影。増殖組織には顕著な新生血管と蛍光色素漏出がみられ、一方でほかの後極部の有血管領域には血管の造影がみられない。血流が増殖組織に取られて虚血になっていると思われる。

(三輪書店発行「未熟児網膜症」図 7-7 から許可を得て転載)

る。欠点として、ラニズマブでは投与後 14 日以内には回復するものの血中 VEGF が短期間抑制されること¹⁾¹⁰⁾、まれに注射による眼内炎や水晶体損傷を生じる可能性があること、線維増殖膜の収縮を起こすこと、再燃率が高く、投与後に長期にわたり頻回の眼底検査を要すること、長期的な安全性が確立していないことなどが挙げられる。一方、レーザー光凝固の手技や治療予後は確立しており、我が国ではこれまで光凝固が用いられてきた。しかし、光凝固では、まれに著明な水晶体血管膜や瞳孔強直によって施行困難な重症例があること、凝固に時間がかかること、術者の習熟を要すること、凝固が広範囲に及ぶと視野狭窄や近視を来すことなどの問題点がある。

多施設前向き無作為割付比較試験である Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for ROP study (BEAT-ROP study)¹¹⁾では、zone I stage 3 plus ROP に対するベバシズマブ硝子体内注射の優位性が示

され、RAINBOW study¹⁾では、ラニズマブ硝子体内注射が光凝固治療と同等以上の治療効果があることが示された。

したがって、それぞれの治療法の利点、欠点を考慮し、家族に説明のうえ、抗 VEGF 療法を初回治療とする症例を選択することが望まれる。

Q3. レーザー光凝固治療と抗 VEGF 療法の併用療法

1. 抗 VEGF 療法後 1 か月未満に網膜症が再燃した場合には、光凝固治療を併用する。AP-ROP では、著明な水晶体血管膜や瞳孔強直によって光凝固の施行が困難、全身状態不良のため長時間の凝固治療が困難、光凝固は可能であるが zone I の後極側まで凝固を要するため視野狭窄を来す懸念があるなどの理由で、初回治療として抗 VEGF 療法を選択する例が多い。しかし抗 VEGF 療法単独では鎮静化しない例、早期に再燃する例が多いた

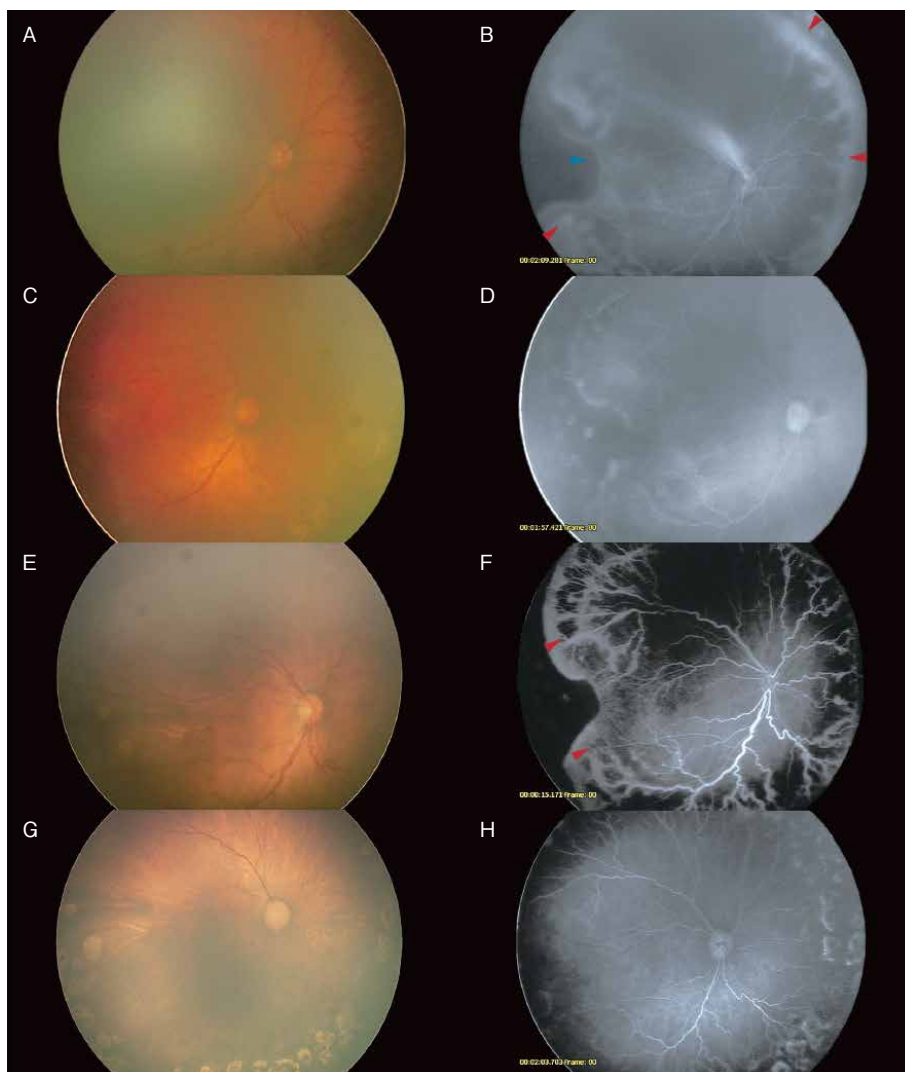


図3 抗 VEGF 療法(ラニビズマブ)の再燃例に対して再投与を行った症例.

- A : ラニビズマブ投与前の眼底所見. 網膜血管の拡張・蛇行を認める.
 B : ラニビズマブ投与前の蛍光眼底造影. 新生血管からの旺盛な蛍光色素漏出(赤矢頭), 黄斑部耳側の湾入(青矢頭)を認める(在胎 23 週 390 g で出生, 修正 33 週で zone I+ となり光凝固を施行. 2 週経っても網膜症の活動性が低下しないため, ラニビズマブ 0.25 mg を投与).
 C : ラニビズマブ投与 1 週後の眼底所見. 網膜血管の拡張・蛇行の改善を認める.
 D : ラニビズマブ投与 1 週後の蛍光眼底造影. 新生血管からの蛍光色素漏出は軽減している.
 E : ラニビズマブ投与 4 週後の眼底所見. 網膜血管の拡張・蛇行の悪化を認め, ROP の再燃が確認される.
 F : ラニビズマブ投与 4 週後の蛍光眼底造影. 新生血管からの蛍光色素漏出が増しているのが確認される(赤矢頭).
 G : ラニビズマブ 2 回目投与 4 週後の眼底所見. 網膜血管の拡張・蛇行の改善を認め, これ以降の治療は不要であった.
 H : ラニビズマブ 2 回目投与 4 週後の蛍光眼底造影. 新生血管は消失し, 耳側の湾入も消失している.

(三輪書店発行「未熟児網膜症」図 7-5 から許可を得て転載)

め, 網膜症の活動性, 再燃の兆候を見極めて, そのような症例では時期を逃さずに光凝固を併用する必要がある.

2. 抗 VEGF 療法後 1 か月以上経過して再燃した場合には, 光凝固を併用する方法と, ラニビズマブを再投与する方法がある. ラニビズマブ再投与を行った場合には, 網膜血管が眼底周辺部まで正常に発達するまで, 頻回の眼底検査を続ける必要が

ある.

3. 初回治療として光凝固治療を選択した場合, 鎮静化しない例や再燃例に対して, 光凝固の追加が行われているが, 活動性の高い重症例に対しては抗 VEGF 療法を補助的に用いることがある. ただし, 前述のごとく線維増殖の範囲が広く, 網膜剝離を生じている例に対しては, 抗 VEGF 療法は適応とならない.

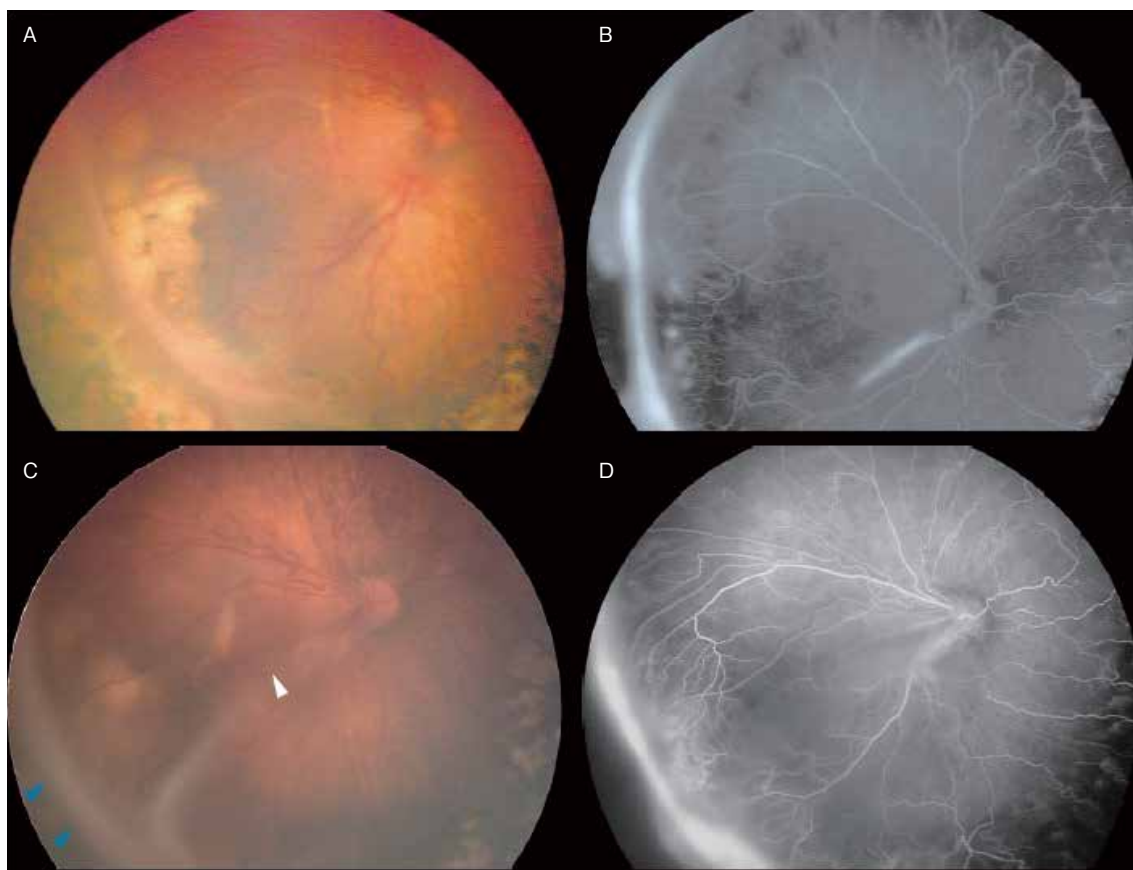


図 4 抗 VEGF 療法(ベバシズマブ)により牽引性網膜剥離が悪化した症例.

- A, B: ベバシズマブ投与前眼底所見(A)と蛍光眼底造影(B). 上方～耳側～下方に広範な充血した増殖膜と牽引性網膜剥離を認める(stage 4A). また, 耳側増殖膜からの蛍光色素漏出を認める.
- C, D: ベバシズマブ投与後 8 日目(硝子体手術前)の眼底所見(C)と蛍光眼底造影(D). 耳側の増殖膜の充血は軽減したが, 線維化が進行(青矢頭), 牽引性網膜剥離が進行し, 黄斑部剥離(白矢頭)を来した(stage 4B). 耳側増殖膜からの蛍光色素漏出はあまり軽減しておらず, ベバシズマブに対する反応は不良であった.

(三輪書店発行「未熟児網膜症」図 7-3 から許可を得て転載)

Q4. ベバシズマブとラニビズマブの効能の違い

ベバシズマブは ROP に対しては適応外使用となる. ラニビズマブは, ベバシズマブに比べて半減期が短く, 血中 VEGF 濃度の低下も 14 日目には検出されないため, 全身的な影響が少ないと考えられる¹⁾. しかし, 網膜症の再燃率はベバシズマブ 0.0~10.0% に対し, ラニビズマブは 20.8~83.0%^{1)11)~16)}と高率であり, 再燃の時期も硝子体内注射後ベバシズマブ 8.8~16.2 週に対し, ラニビズマブは 5.9~8.3 週と早い. したがって, ラニビズマブ注射後は, より早期から長期にわたる慎重な経過観察を要する.

またラニビズマブ, ベバシズマブともに, AP-ROP に対して単独で治療させることは困難なため, 光凝固治療の併用や硝子体手術の適応を早期に検討すべきである.

Q5. ラニビズマブ硝子体内注射後の経過観察の目安

ROP の病型や重症度, 患児の全身状態, 施設の管理方法との兼ね合いで決める. 退院後は自宅が遠方で頻回

に経過観察できない場合も多く, 一概にどのような頻度で経過観察を行うか明示することは難しい.

投与後 1 年間は, 可能な限り 2 週間に 1 回程度の眼底検査を行うことが望ましいが, 光凝固治療を追加した場合, 網膜血管が zone III まで発達した場合には, 2~3 か月に 1 回程度の眼底検査としてよい.

AP-ROP に対しては, 投与後 2~3 週までは週に 2 回の眼底検査が必要と思われる. 光凝固治療を併用した場合でも, 後期に再燃する例があるため, 投与後 4 か月頃までは週に 1 回, 以降も 1~2 週に 1 回の眼底検査を大体の目安とする.

文 献

- 1) Stahl A, Lepore D, Fielder A, Fleck B, Reynolds JD, Chiang MF, et al : Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW) : an open-label randomized controlled trial.

- Lancet 394 : 1551-1559, 2019.
- 2) 小椋祐一郎, 高橋寛二, 飯田知弘 ; 日本網膜硝子体学会硝子体注射ガイドライン作成委員会 : 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン. 日眼会誌 120 : 87-90, 2016.
 - 3) Kato A, Okamoto Y, Okamoto F, Saito M, Miyazono Y, Oshika T : Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab for retinopathy of prematurity. Jpn J Ophthalmol 63 : 262-268, 2019.
 - 4) Lorenz B, Stieger K, Jäger M, Mais C, Stieger S, Andrassi-Darida M : Retinal vascular development with 0.312 mg intravitreal bevacizumab to treat severe posterior retinopathy of prematurity : a longitudinal fluorescein angiographic study. Retina 37 : 97-111, 2017.
 - 5) Tong Q, Yin H, Zhao M, Li X, Yu W : Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab. BMC Ophthalmol 18 : 150, 2018.
 - 6) Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, Nishina S, Azuma N : Severe recurrent fibrovascular proliferation after combined intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Retin Cases Brief Rep 2019 ; doi : 10.1097/ICB.0000000000000887.
 - 7) Yonekawa Y, Wu WC, Nitulescu CE, Chan RVP, Thanos A, Thomas BJ, et al : Progressive retinal detachment in infants with retinopathy of prematurity treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. Retina 38 : 1079-1083, 2018.
 - 8) Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimoyjo H, Sato T, et al : Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity : a pilot study. Br J Ophthalmol 92 : 1450-1455, 2008.
 - 9) 日下俊次, 横井 匡 : 第7章 抗血管内皮増殖因子治療. 東 範行(編) : 未熟児網膜症. 三輪書店, 東京, 150-164, 2018.
 - 10) Chen X, Zhou L, Zhang Q, Xu Y, Zhao P, Xia H : Serum vascular endothelial growth factor levels before and after intravitreal ranibizumab injection for retinopathy of prematurity. J Ophthalmol 2019 : 2985161, 2019.
 - 11) Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ ; BEAT-ROP Cooperative Group : Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med 364 : 603-615, 2011.
 - 12) Wong RK, Hubschman S, Tsui I : Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. Retina 35 : 675-680, 2015.
 - 13) Chan JJT, Lam CPS, Kwok MKM, Wong RLM, Lee GKY, Lau WWY, et al : Risk of recurrence of retinopathy of prematurity after initial intravitreal ranibizumab therapy. Sci Rep 6 : 27082, 2016.
 - 14) Gunay M, Sukgen EA, Celik G, Kocluk Y : Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and laser photocoagulation in the treatment of retinopathy of prematurity in Turkey. Curr Eye Res 42 : 462-469, 2017.
 - 15) Lyu J, Zhang Q, Chen CL, Xu Y, Ji XD, Li JK et al : Recurrence of retinopathy of prematurity after intravitreal ranibizumab monotherapy : timing and risk factors. Invest Ophthalmol Vis Sci 58 : 1719-1725, 2017.
 - 16) Ling KP, Liao PJ, Wang NK, Chao AN, Chen KJ, Chen TL, et al : Rates and risk factors for recurrence of retinopathy of prematurity after laser or intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. Retina 40 : 1793-1803, 2020.
-