



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I826573 B

(45) 公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21) 申請案號：108140456 (22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 07 日

(51) Int. Cl. : A61B5/00 (2006.01) G06V30/20 (2022.01)

(30) 優先權：2018/11/07 南韓 10-2018-0135592

(71) 申請人：南韓商 L G 化學股份有限公司 (南韓) LG CHEM, LTD. (KR)  
南韓

(72) 發明人：楊昭淡 YANG, SO DAM (KR) ; 田善熙 JEON, SEON HUI (KR)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

(56) 參考文獻：

CN 106455972A CN 107646089A

JP 6361001B1

網路文獻 Derek Jones et al. A Validated Hand Grading Scale  
Dermatologic Surgery 20081103 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4725.2008.34368.x>

審查人員：王仁佑

申請專利範圍項數：1 項 圖式數：3 共 18 頁

(54) 名稱

開發用於手背的填充劑之方法

(57) 摘要

本發明係關於一種用於評估手容積的量度。更具體而言，本發明係關於一種用於評估手背的皮膚等級之方法，其係評估填充劑對於手背容積之改善效果，該方法包括：評估手背皮膚之軟組織的損失及血管和肌腱的可見度；以及，評估手背皮膚的質地。

The present invention is directed to a scale for evaluating hand volume. More specifically, the present invention is directed to a method for evaluating a skin grade of a dorsal hand, in the evaluation of improvement effect on dorsal hand volume by a filler, comprising: evaluating the loss of soft tissue in the skin of the dorsal hand and a visibility level of veins and tendons; and evaluating a texture of the skin of the dorsal hand.

指定代表圖：

LG手部分級量度

等級0:不存在

- ✓ 無軟組織損失，
- ✓ 無可見或僅表面可見的血管，
- ✓ 無可見的肌腱

等級1:極少的

- ✓ 極少的軟組織損失，
- ✓ 輕微凸出的血管，
- ✓ 無可見或幾乎無可見的肌腱

等級2:中度

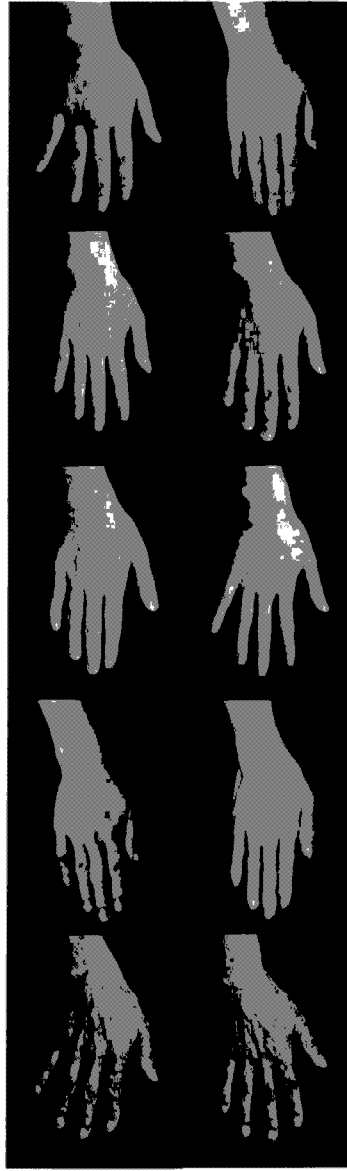
- ✓ 中度的軟組織損失，
- ✓ 凸出的血管，
- ✓ 明顯可見的肌腱

等級3:中等嚴重的

- ✓ 中等嚴重的軟組織損失，
- ✓ 非常凸出的血管，
- ✓ 實質上凸出的肌腱 (大部分的肌腱為可見的)，
- ✓ 粗糙的皮膚 (出現細紋)

等級4:重度

- ✓ 嚴重的軟組織損失，
- ✓ 明顯凸出的血管，
- ✓ 極度凸出的肌腱 (所有的肌腱為可見的)，
- ✓ 嚴重粗糙的皮膚 (伴隨嚴重的皮膚萎縮 (嚴重地出現細紋))



【第3圖】

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 開發用於手背的填充劑之方法

【英文發明名稱】 METHOD FOR DEVELOPING A FILLER FOR A  
DORSAL HAND

## 【中文】

本發明係關於一種用於評估手容積的量度。更具體而言，本發明係關於一種用於評估手背的皮膚等級之方法，其係評估填充劑對於手背容積之改善效果，該方法包括：評估手背皮膚之軟組織的損失及血管和肌腱的可見度；以及，評估手背皮膚的質地。

## 【英文】

The present invention is directed to a scale for evaluating hand volume. More specifically, the present invention is directed to a method for evaluating a skin grade of a dorsal hand, in the evaluation of improvement effect on dorsal hand volume by a filler, comprising: evaluating the loss of soft tissue in the skin of the dorsal hand and a visibility level of veins and tendons; and evaluating a texture of the skin of the dorsal hand.

【指定代表圖】 第3圖

【代表圖之符號簡單說明】  
無。

【特徵化學式】  
無。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 開發用於手背的填充劑之方法

【英文發明名稱】 METHOD FOR DEVELOPING A FILLER FOR A  
DORSAL HAND

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於評估手容積之量度，尤係關於一種用於評估手背的皮膚等級之方法，其係評估填充劑 (filler) 對手背容積之改善效果，該方法包括：評估手背皮膚之軟組織的損失及血管和肌腱的可見度；以及，評估手背皮膚的質地。

### 【先前技術】

【0002】 人體皮膚係存在於骨骼和肌肉的外側，作為分隔內部空間與外部環境的屏障，且其係包括具有彈性細胞組織所組成的數層。隨著年齡的增長，由於膠原蛋白、彈性纖維和支撐皮膚之結締組織的逐漸流失或排列零亂 (disorganization)，會發生皮膚老化及容積損失、彈性退化、鬆弛或皮膚出現皺紋的現象。環境因素（例如，暴露於紫外線或抽菸）或遺傳因素可能會進一步加速此等現象。

【0003】 填充劑 (filler) 係由皮膚容積減少引起的整形手術最廣泛使用的材料之一。相較於其他外科手術，填充劑的注射不需要特定的恢復期、疼痛較低且對於組織造成較少的破壞。填充劑的代表示例係包括玻尿酸、聚左乳酸 (poly-L-lactic acid)、經磷灰石鈣 (calcium hydroxyapatite) 等。於填充劑注射之整形手術的情形中，臉部整形手術為主流作法，但是近來，隨著對整形手術的興

趣增加，對於手部回春療程的興趣增加，其目的在於減少臉部整形手術後手部外表的差異。Radiesse®亦可用於改善手背的容積，特別是手背容積缺乏導致血管和肌腱凸出的病患。

【0004】作為一種客觀評估手背容積級別的方法，Merz Pharma根據脂肪組織 (fatty tissue) 的損失程度以及血管和肌腱的可見度開發5點照片數字 (photonumeric)量度 (第1圖) (A. Carruthers et al., Dermatologic Surgery, 2008, Vol. 34, pp. S179-S183)，而該量表被稱為“MHGS (Merz手部分級量度)”，其係用於評估手背接受容積治療的病患的容積改善程度。

【0005】此外，Allergan開發一種新的照片數字量度 (第2圖)，其係使用手背容積缺乏程度的真實 (real-world) 圖像及經變形的 (morphed) 圖像，該量度被稱為“Allergan手部容積缺乏量度” (Derek Jones et al., Dermatologic Surgery, 2016, Vol. 42, pp. S195-S202)。

#### 【發明內容】

【0006】因此，本發明提供一種以手部分級量度精確評估填充劑對手背容積的改善程度之方法。

【0007】為解決上述問題，本發明提供一種評估手背的皮膚等級之方法，其係評估填充劑對手背容積之改善效果，該方法係包括：評估手背皮膚之軟組織 (soft tissue) 的損失及血管 (vein) 和肌腱 (tendon) 的可見度；以及，評估手背皮膚的質地 (texture)。

【0008】此外，本發明提供一種開發用於手背的填充劑之方法，其中，該方法係包括使用手背容積級別之等級標準比較填充劑注射前後之手背容積級

別，以及其中，該手背外觀的等級標準係如下：i) 等級0為無軟組織損失，無可見的或僅表面可見的血管及無可見的肌腱；ii) 等級1為極少的 (minimal) 軟組織損失，輕微凸出的血管及無可見的或幾乎無可見的肌腱；iii) 等級2為中度的 (moderate) 軟組織損失，凸出的血管及明顯可見的肌腱；iv) 等級3為中等嚴重的 (moderately severe) 軟組織損失，非常凸出的血管，實質上凸出的肌腱（大部分的肌腱為可見的）及粗糙的皮膚（出現細紋 (fine wrinkles)）；以及 v) 等級4為嚴重的軟組織損失，明顯凸出的血管，極度凸出的肌腱（所有的肌腱為可見的）及嚴重粗糙的皮膚伴隨嚴重的皮膚萎縮（嚴重地出現細紋）。

【0009】 以下，對本發明更詳細地進行說明。

【0010】 依據本發明，評估填充劑對手背容積之改善效果，其係藉由評估手背皮膚的軟組織損失及血管 (vein) 和肌腱 (tendon) 的可見度與手背皮膚的質地 (texture)，以量度及評估手背容積之等級。

【0011】 依據本發明之一具體實施例，為了評估填充劑對手背容積的改善效果，藉由拍攝手背皮膚之表面圖像以量度和評估手背容積之等級。

【0012】 依據本發明之另一具體實施例，藉由下列標準評估手背，以對皮膚分級量度進行分級：

【0013】 等級0：無軟組織損失，無可見的或僅表面可見的血管及無可見的肌腱；

【0014】 等級1：極少的 (minimal) 軟組織損失，輕微凸出的血管及無可見的或幾乎無可見的肌腱；

【0015】 等級2：中度的 (moderate) 軟組織損失，凸出的血管及明顯可見的肌腱；

【0016】 等級3：中等嚴重的 (moderately severe) 軟組織損失，非常凸出的血管，實質上凸出的肌腱（大部分的肌腱為可見的）及粗糙的皮膚（出現細紋）；以及

【0017】 等級4：嚴重的軟組織損失，明顯凸出的血管，極度凸出的肌腱（所有的肌腱為可見的）及嚴重粗糙的皮膚伴隨嚴重的皮膚萎縮（嚴重地出現細紋）。

【0018】 依據本發明之又一具體實施例，於開發用於手背之填充劑中，使用下列關於手背狀態的等級標準比較填充劑注射前後之手背容積級別：

【0019】 i) 等級0：當無軟組織損失，無可見的或僅表面可見的血管及無可見的肌腱時；

【0020】 ii) 等級1：當出現極少的 (minimal) 軟組織損失，輕微凸出的血管及無可見的或幾乎無可見的肌腱時；

【0021】 iii) 等級2：當出現中度的 (moderate) 軟組織損失，凸出的血管及明顯可見的肌腱時；

【0022】 iv) 等級3：當出現中等嚴重的 (moderately severe) 軟組織損失，非常凸出的血管，實質上凸出的肌腱（大部分的肌腱為可見的）及粗糙的皮膚（出現細紋）時；以及

【0023】 v) 等級4：當出現嚴重的軟組織損失，明顯凸出的血管，極度凸出的肌腱（所有的肌腱為可見的）及嚴重粗糙的皮膚伴隨嚴重的皮膚萎縮（嚴重地出現細紋）時。

【0024】本發明所屬技術領域中慣用的分級量度無法準確地反應手背容積的改變，因其主要聚焦於手背之脂肪組織的損失及血管和肌腱的可見度，而未考慮皮膚的質地 (texture)。

【0025】於Merz Pharma的“MHGS (Merz手部分級量度)”之例子中，手背的等級 (grade) 係依據下表1所示之標準進行評估。

【0026】表1

等級0	無脂肪組織損失
等級1	輕度脂肪組織損失；輕微的血管可見度
等級2	中度脂肪組織損失；輕度的血管和肌腱可見度
等級3	重度脂肪組織損失；中度的血管和肌腱可見度
等級4	極重度脂肪組織損失；明顯的血管和肌腱可見度

【0027】由表1中可知，於Merz Pharma的MHGS之例子中，手背的等級係根據脂肪組織 (fatty tissue) 的損失程度及血管和肌腱的可見程度進行評估。

【0028】於Allergan的“Allergan手部容積缺乏量度”之例子中，手背的等級係依據下表2所示之標準進行評估。

【0029】表2

等級	術語	描述
0	無	無可見的肌腱或血管
1	極小的	無凸出的肌腱；血管為可見的且可能輕微的凸出
2	中度	凸出的肌腱；血管可能輕微的凸出
3	重度	凸出的肌腱；血管可能非常凸出
4	極度	非常凸出的肌腱；可能具有曲折的血管

【0030】由表2中可知，於Allergan的“Allergan手部容積缺乏量度”之例子中，手背的容積缺乏等級係基於手背的軟組織（脂肪組織）的損失所引起之肌腱及血管的可見度進行評估。

【0031】與常見的等級量度相反，於本發明之情況中，依據亞洲人的手背圖片提供用於評估手背容積等級的量度，其係考慮皮膚的質地 (texture) 和手背軟組織損失所導致的血管和肌腱之變化，可藉由精確地反應手的容積變化以評估更準確的等級，且評分者中的結果一致性 (agreement) 高，並可展現同一評分者進行的重複評估。

【0032】依據本發明，於評估填充劑對手背容積之改善效果中，其係藉由評估手背皮膚之質地 (texture) 及手背皮膚之軟組織的損失與血管和肌腱的可見度，以更精確地評估手背容積的等級。

#### 【圖式簡單說明】

【0033】第1圖係顯示Merz Pharma之手部分級量度 (hand grading scale) 的照片。

【0034】第2圖係顯示Allergan之手部容積缺乏量度 (hand volume deficit scale) 的照片。

【0035】第3圖係顯示本發明之手分級量度 (hand grading scale) 之照片。

#### 【實施方式】

【0036】以下，利用下列示例更詳細說明本發明。然而，該等示例之目的在於說明一個或多個具體實施例，本發明之保護範疇並不限於該等示例。

**【0037】 實施例1-1：用於評估手背容積等級之量度的開發**

**【0038】** 收集共164位符合納入標準 (inclusion criteria) 之受試者的右手背照片。受試者必須為20歲以上之亞洲人。受試者的右手不可具有任何可能潛在影響分級量度分數之嚴重的疤痕、傷口、刺青或過多的毛髮。為每個受試者提供關於研究的解釋，且每個受試者皆已書面同意提供他/她的照片。為了客觀地評估手背的容積等級，選擇五位專家（整形外科醫師）作為開發用於評估手背容積等級之量度的小組。

**【0039】** 手背係定義為從掌指關節至手腕遠側1公分位置的區域。每個等級的描述係如下所述建立，考慮軟組織的損失、血管和肌腱的可見度及皮膚的質地：等級0為無軟組織損失，無可見的或僅表面可見的血管及無可見的肌腱；等級1為極少的 (minimal) 軟組織損失，輕微凸出的血管及無可見的或幾乎無可見的肌腱；等級2為中度的 (moderate) 軟組織損失，凸出的血管及明顯可見的肌腱；等級3為中等嚴重的 (moderately severe) 軟組織損失，非常凸出的血管，實質上凸出的肌腱（大部分的肌腱為可見的）及粗糙的皮膚（出現細紋）；以及等級4為嚴重的軟組織損失，明顯凸出的血管，極度凸出的肌腱（所有的肌腱為可見的）及嚴重粗糙的皮膚伴隨嚴重的皮膚萎縮（嚴重地出現細紋）。

**【0040】** 以上等級的描述係整理於表3中。

【0041】表3

等級	名稱	文字描述
0	不存在	無軟組織損失， 無可見的或僅表面可見的血管， 無可見的肌腱。
1	極少的	極少的軟組織損失， 輕微凸出的血管， 無可見的或幾乎無可見的肌腱。
2	中度	中度的軟組織損失， 凸出的血管， 明顯可見的肌腱。
3	中等嚴重的	中等嚴重的軟組織損失， 非常凸出的血管， 實質上凸出的肌腱（大部分的肌腱為可見的）， 粗糙的皮膚（出現細紋）。
4	重度	嚴重的軟組織損失， 明顯凸出的血管， 極度凸出的肌腱（所有的肌腱為可見的）， 嚴重粗糙的皮膚伴隨嚴重的皮膚萎縮（嚴重地出現細紋）。

【0042】根據照片的品質及其是否適合代表各等級，由164張圖像中選擇91張圖像。表4係示出提供所選圖像之受試者的人口統計特徵。

【0043】表4

	N=91
年齡，年	
平均值 (±SD)	50.4 (±20.60)
中位數 (最小值, 最大值)	41.0 (24, 87)
性別，n (%)	
男性	17 (18.7%)
女性	74 (81.3%)
種族	
亞洲人 (韓國人)	91 (100.0%)

【0044】評估每張圖像的等級之後，量度開發小組為每個等級選擇兩張對應文字描述之代表圖像。使用等級2的代表圖像之一作為手和手指的形狀之基本圖像，並為每個等級的手背形狀選擇兩張代表圖像。於量度開發小組的監督下，外部繪圖技術人員繪製經變形的 (morphed) 圖像以符合每個等級的描述。亦示出兩張代表每一等級所選的真實圖像 (第3圖)。

**【0045】實施例1-2：用於評估手背容積等級之量度的驗證 (validation)**

【0046】量度驗證小組係由五位非量度開發小組的專家之評分者 (整形外科醫師) 所組成。該量度驗證小組的每位評分者於驗證過程前皆經過訓練。訓練係使用包含每等級四張圖像之訓練手冊，該等圖像係由攝影資料庫中選擇，並使用上述每個等級的兩張代表圖像。每位專家皆使用該訓練手冊完成訓練，且必須通過單獨的訓練測試。

【0047】 選擇該訓練手冊及代表圖像之後，使用SAS®版本9.4 (Cary, NC) 從攝影資料庫中隨機選擇另外50張圖像作為驗證手冊，以於每個等級具有相同的分佈。使用以期望的精確性估計組間 (inter-class) 相關性之方法確定樣本數為 50。需要五十張圖像以達到五位評分者的95%的信賴區間，其具有0.2之寬度 (width)。所有評分者獨立地對該50張圖像進行評估兩次。第一次及第二次評估之間至少有一個星期的間隔。

【0048】 為確定評分者內部 (intra-rater) 的一致性 (agreement)，藉由平均加權kappa評估每位評分者的數據，並使用自我重複抽樣 (bootstrapping) 法計算對應的95%信賴區間。使用Fleiss-Cohen權數 (weight) 測量每位評分者的加權 kappa。加權kappa低於0.0表示一致性差，0.0至0.20表示略微的一致性，0.21至0.40表示均等的一致性，0.41至0.60表示中等的一致性，0.61至0.80表示實質上的一致性，而高於0.80表示幾乎完美的一致性。對於每次的評估，根據Shrout和Fleiss模型，從包括評分者作為隨機效應 (random effect) 的雙向混合效應 (two-way mixed effect) 模型中計算組內相關係數 (Inter-class correlation coefficient, ICC)，以評估評分者之間的一致性 (inter-rater agreement)。使用自我重複抽樣法 (bootstrapping) 計算ICCs的95%信賴區間。第二次評估所計算之ICC係視為評分者之間的一致性 (inter-rater agreement) 之主要端點 (primary endpoint)。ICC低於0.40表示一致性差，0.40至0.60表示均等的一致性，0.60至0.75表示一致性佳，高於0.75表示一致性優異。因此，如果平均加權Kappa大於0.6且第二次評估的ICC大於0.7，開發的手分級量度可被視為可靠且有意義的量度，此為該驗證的接受標準。所有的統計分析皆使用SAS®版本9.4 (Cary, NC)。

【0049】為了驗證等級的詳細說明是否可以反應臨床差異，於評估評分者內部的一致性 (intra-rater agreement) 和評分者之間的一致性 (inter-rater agreement) 後，對配對的圖像進行評估。將驗證手冊中的兩張照片進行配對，總共包括32對（10對為無等級差異，12對為1等級的差異，6對為2等級的差異，4對為3等級的差異）。評分者係根據他們對於配對的照片之間是否具有臨床差異的判斷來回答“是”或“否”。之後計算每個等級差異之“是”和“否”的比例。對於1或2或3等級差異組，“是”的比例高於80%，則認為等級之間的差異具有臨床意義。相反地，於0等級差異組中，“否”的比例高於80%，其代表照片之間沒有臨床上差異。

#### 【0050】實施例1-3：結果

【0051】評分者內部一致性 (intra-rater agreement) 的評估於評分者中為高度一致的，其係由介於0.91至0.98之間的高加權kappa分數所證明。平均加權Kappa為0.95 (95% CI 0.922至0.974)，其代表幾乎完美的一致性（表5）。

【0052】表5

	Kappa (95% CI)
評分者1	0.91 (0.856, 0.964)
評分者2	0.96 (0.930, 0.988)
評分者3	0.98 (0.966, 1.000)
評分者4	0.92 (0.874, 0.961)
評分者5	0.97 (0.945, 0.995)
平均加權Kappa	0.95 (0.922, 0.974)

【0053】此外，用於驗證之評分者之間的一致性 (inter-rater agreement) 分析也很有意義。表6計算ICC（第一次評估為0.94。第二次評估為0.94）。此結果係高於預定的接受標準。

【0054】表6

	ICC (95% CI)
評估1	0.94 (0.900, 0.962)
評估2	0.94 (0.902, 0.965)

【0055】在1、2及3等級差異組中，“是”的比例分別為80%、100%及100%，其表示在本發明的量表中差異 $\geq 1$ 可被視為臨床上有意義的。相反地，在等級0之差異組中，計算之“否”的比例為84%，其亦可被視為臨床上有意義的結果（表7）。

【0056】表7

等級差異	回答	百分比 (%)
0	否	84.0
1	是	80.0
2	是	100.0
3	是	100.0

【0057】由上述結果中可以看出，五位評分者的平均加權Kappa為0.95，且評分者之間的ICC為0.94，其證明評分者內部的一致性 (intra-rater agreement) 和評分者之間的一致性 (inter-rater agreement) 幾乎是完美的。高的kappa表示同一評分者可於不同時間一致地使用手評估分級量度進行手部評估。另一方面，

較高的ICC證明該手評估分級量度可以由不同的評分者於不同時間一致地用於手部評估。

【0058】 因此，證明本發明之方法為評估手背容積的可靠分級量度。此外，由於1點的分數差異可以反應臨床差異的事實，故本發明之方法應用於臨床試驗時可能為有用的。

【符號說明】

無。

**【發明申請專利範圍】**

**【第1項】** 一種開發用於手背的填充劑之方法，

其中，該方法包括使用手背容積級別之等級標準比較填充劑注射前後之手背容積級別，以及

其中，該手背外觀的等級標準係如下：

i) 等級0，當無軟組織損失、無可見的或僅表面可見的血管及無可見的肌腱時；

ii) 等級1，當極少的軟組織損失、輕微凸出的血管及無可見的或幾乎無可見的肌腱時；

iii) 等級2，當中度的軟組織損失、凸出的血管及明顯可見的肌腱時；

iv) 等級3，當中等嚴重的軟組織損失、非常凸出的血管、實質上凸出的肌腱（大部分的肌腱為可見的）及粗糙的皮膚（出現細紋）時；以及

v) 等級4，當嚴重的軟組織損失，明顯凸出的血管，極度凸出的肌腱（所有的肌腱為可見的）及嚴重粗糙的皮膚伴隨嚴重的皮膚萎縮（嚴重地出現細紋）時。

【發明圖式】



【第1圖】



【第2圖】

### LG手部分級量度

#### 等級0:不存在

- ✓ 無軟組織損失，
- ✓ 無可見或僅表面可見的血管，
- ✓ 無可見的肌腱。

#### 等級1:極少的

- ✓ 極少的軟組織損失，
- ✓ 輕微凸出的血管，
- ✓ 無可見或幾乎無可見的肌腱

#### 等級2:中度

- ✓ 中度的軟組織損失，
- ✓ 凸出的血管，
- ✓ 明顯可見的肌腱

#### 等級3:中等嚴重的

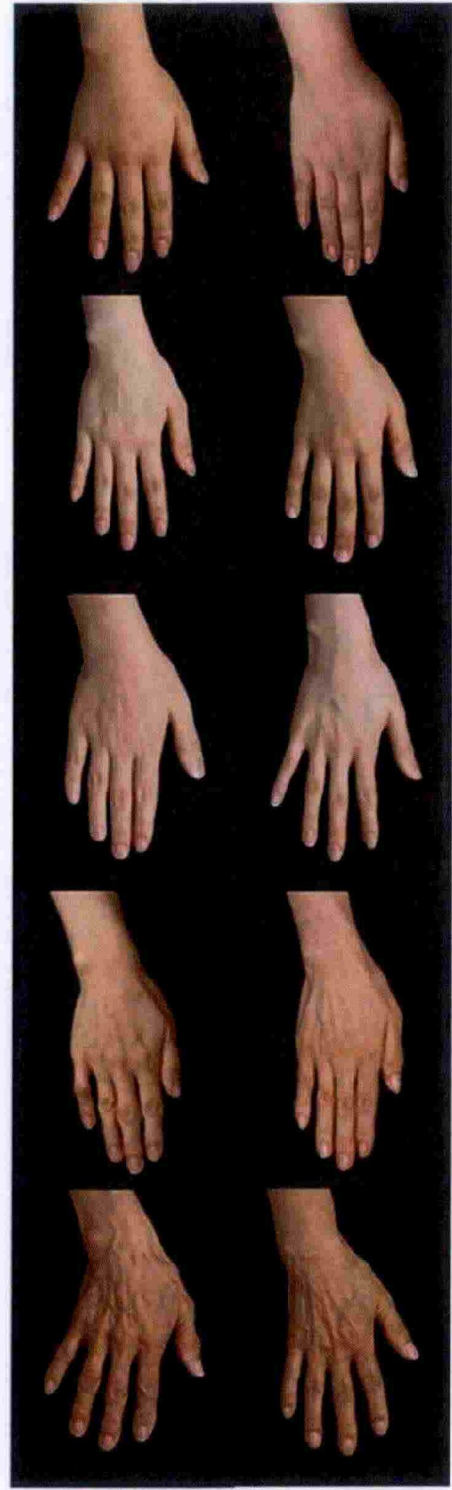
- ✓ 中等嚴重的軟組織損失，
- ✓ 非常凸出的血管，
- ✓ 實質上凸出的肌腱  
(大部分的肌腱為可見的)，
- ✓ 粗糙的皮膚  
(出現細紋)

#### 等級4:重度

- ✓ 嚴重的軟組織損失，
- ✓ 明顯凸出的血管，
- ✓ 極度凸出的肌腱  
(所有的肌腱為可見的)，
- ✓ 嚴重粗糙的皮膚  
伴隨嚴重的皮膚萎縮  
(嚴重地出現細紋)



皮膚的質地  
肌腱



【第3圖】