

아토피피부염 환자에서 국소 tacrolimus 0.1%에 대한 약물정보지 제공의 효과 및 국소 tacrolimus 0.1% 효능과 환자의 순응도 평가

한지수¹, 이우진¹, 고주연², 김정수², 김상석³, 서수홍⁴, 유박린⁵, 이가영⁶, 이주희⁷, 박창욱⁷, 장상재⁸, 박현수⁸, 홍승필⁹, 장성은¹, 이미우¹, 최지호¹, 문기찬¹, 원종현¹

¹울산대학교 의과대학 아산병원 피부과, ²한양대학교 의과대학 피부과학교실, ³한림대학교 의과대학 강동성심병원 피부과, ⁴고려대학교 의과대학 피부과학교실, ⁵경희대학교 의과대학 피부과학교실, ⁶성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 피부과, ⁷연세대학교 의과대학 피부과학교실, ⁸인제대학교 의과대학 상계백병원 피부과, ⁹단국대학교 의과대학 피부과학교실

Effect of infosheet for topical tacrolimus 0.1% and its efficacy and compliance in the treatment of atopic dermatitis

Ji Su Han¹, Woo Jin Lee¹, Joo Yeon Ko², Jung Soo Kim², Sang Seok Kim³, Soo Hong Seo⁴, Bark-Lynn Lew⁵, Ga-Young Lee⁶, Ju Hee Lee⁷, Chang Ook Park⁷, Sang Jai Jang⁸, Hyun Soo Park⁸, Seung Phil Hong⁹, Sung Eun Chang¹, Mi Woo Lee¹, Jee Ho Choi¹, Kee Chan Moon¹, Chong Hyun Won¹

¹Department of Dermatology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Department of Dermatology, Hanyang University College of Medicine, Seoul; ³Department of Dermatology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Dermatology, Korea University College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Dermatology, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; ⁶Department of Dermatology, Kangbuk Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ⁷Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁸Department of Dermatology, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul; ⁹Department of Dermatology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: Topical calcineurin inhibitor is recently developed topical immunomodulator, and preliminary studies showed its effectiveness in the treatment of atopic dermatitis (AD). However, some side effects including transient irritation can influence the patient compliance. So, there are some needs to improve the patient compliance. The purpose of this study was to evaluate the efficacy, safety and patient compliance with using topical tacrolimus 0.1% to treat AD when the correct information about topical tacrolimus are properly given to patients.

Methods: We examined the medical recordings, clinical severity scoring of total 194 AD patients at 9 general hospitals in Seoul, Korea from September 2010 to August 2011. We offered an infosheet of topical tacrolimus 0.1% and the patients applied it twice a day for 2 weeks. And we measured the efficacy of the topical tacrolimus 0.1% with SCORing atopic dermatitis (SCORAD) index, patient's global assessment (PGA), and investigator's global assessment (IGA).

Results: Topical tacrolimus 0.1% effectively controlled AD with a reduction of the SCORAD index from baseline 31.9 to 20.2 at 2 weeks of application. In IGA results showed 98% got improvement and in PGA, results showed 96% got improvement after treatment. Although 42.3% of the patients complained of adverse effects, these were all transient. The effect of information on topical tacrolimus 0.1% showed 34% patients could predict the side effect, 35% patients could feel safety to use, and 18% patients experienced side effect but could maintain topical calcineurin inhibitor.

Conclusion: Topical tacrolimus 0.1% may be an effective treatment modality for AD when patients show good compliance for applying the ointment. And properly given, the correct information may increase the patient compliance. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:221-226)

Keywords: Atopic dermatitis, Topical calcineurin inhibitor, Topical tacrolimus 0.1%, Information

Correspondence to: Chong Hyun Won
Department of Dermatology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3460, Fax: +82-2-486-7831, E-mail: chwon98@chol.com

• This study was supported by Asan Life Science Research (2010-487) and Astellas Pharma Inc.

Received: March 21, 2013 Revised: June 12, 2013 Accepted: July 4, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

서론

아토피피부염은 흔한 만성 재발성 피부염으로, 여러 가지 임상 양상과 피부 증상을 특징으로 하며 아직까지 그 병태생리는 명확히 밝혀져 있지 않지만 기존의 유전적 소인과 함께 최근에는 수지상 세포, 각종 T 세포 및 사이토카인들과 관련된 면역학적 기전, 필라그린(filaggrin)과 폐쇄막(tight junction) 등을 포함한 피부장벽의 개념인 비면역학적 기전이 제시되고 있다.¹⁾

아토피피부염의 치료는 염증과 소양증의 조절, 2차 병변의 발생 방지를 목적으로 한다. 스테로이드 외용제는 보습제, 식이 조절, 항히스타민제, 항생제 등과 함께 사용되는데,^{2,3)} 이를 장기간 사용했을 때 피부의 위축이나 소아 환자에서 성장 지연의 가능성 등 각종 부작용이 문제되고 있어 새로운 치료에 대한 필요성이 증가하고 있다.^{2,3)} 최근에는 장벽치료, 항도포알균치료, 단클론 항체를 포함한 다양한 새로운 면역조절제, 생균제재(probiotics) 등이 시도되고 있으며, interleukin-31과 같은 새롭게 발견된 소양증 유발 물질에 대한 치료제와 선택적 세로토닌 재흡수억제제, 아편양 수용체 억제제 등의 새로운 항소양증 치료가 제시되고 있다.⁴⁾

이러한 치료제 중 하나인 국소 calcineurin inhibitor는 최근 아토피피부염의 효과적인 치료제로 작용기전은 T 림프구의 calcineurin phosphatase 활성도를 감소시켜 아토피피부염과 관련이 있는 사이토카인의 합성을 억제하며 비만 세포와 호염구에서 염증성 매개물의 방출을 억제하는 것이다.⁵⁾

이러한 calcineurin inhibitor 중 하나인 국소 타크로리무스(tacrolimus) 연고는 현재 0.03%와 0.1% 두 가지가 시판되고 있다. 외국

의 연구에서는 0.03%, 0.1% 국소 타크로리무스 연고 모두 비교적 안전하고 효율적인 치료제이나 후자가 좀 더 높은 치료 효과를 보이며 국소 자극감이나 기타 부작용의 빈도는 유사하다는 보고와,⁵⁻¹⁰⁾ 치료 효과와 부작용의 빈도에 차이가 없다는 보고도 있다.¹¹⁾

국내에서는 아토피피부염 환자를 0.03% 국소 타크로리무스 연고로 치료한 보고,¹²⁾ 얼굴의 병변을 0.1% 국소 타크로리무스 연고로 치료한 보고,¹³⁾ 그리고 소아 및 성인 아토피피부염 환자의 얼굴 외의 병변을 0.1% tacrolimus 연고로 치료한 보고¹⁴⁾가 있으며 효과는 좋으나 부작용으로 따가움과 가려움이 각각 25.9%, 11.1%에서 발생하는 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 연고를 도포할 때 환자에게 부작용에 대한 충분한 설명이 필요할 것으로 보고되었으나¹⁴⁾ 아직 부작용과 환자의 순응도의 관련성에 대한 직접적 연구는 없는 실정이다.

저자들은 진료실에서 국소 타크로리무스 연고인 프로토픽(protoptic) 0.1% 연고를 처방하기 전에 흔히 예상될 수 있는 부작용과 도포 방법을 환자 및 보호자들이 이해하기 쉽게 약물 정보 안내지를 이용해 설명한다면 보다 높은 순응도를 얻을 수 있으며, 이는 치료 효과를 높이는 데도 일조할 수 있을 것으로 생각되어 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2010년 9월-2011년 8월에 걸쳐 서울에 있는 총 9개 대학병원 피부과에서 피부과 전문의에 의해서 아토피피부염으로 진단된 2세 이상의 환자, 194명을 대상으로 하였다. 대상 환자는 이전 6개월 내에 국소 타크로리무스 연고를 포함한 어떠한 외용제 치료

프로토픽 약물 정보 안내지(Infosheet)

<p>Q. 프로토픽을 발랐을 때 도포 초기 바른 부위에 자극감이나 열감을 경험하십니까? A. 도포 초기 흔히 나타날 수 있으나 일시적이므로 안심하고 바르세요.</p>	<p>피부 자극감의 90%는 도포 후 평균 15분간 지속되었고, 가려움증의 90%는 평균 20분간 지속되었습니다.</p>
<p>Q. 자극감을 줄이는 도포방법은 없을까요? A. 첫 날에는 병변 부위의 1/3 정도만 바르고 경과를 지켜본 후, 3-4일간에 걸쳐 점점 바르는 부위를 넓혀가 보세요. 그래도 자극감이 지속되었다면 중지하지 마시고 바르는 양을 조금 줄인 후 며칠 더 바라보세요. 피부가 적응하여 이러한 자극감이 줄어들게 됩니다.</p>	<p>Q. 프로토픽을 바른 직후 외출하면 안되나요? A. 외출시에는 자외선 차단제를 함께 사용하시는 것이 좋습니다.</p>
<p>프로토픽의 가장 흔한 부작용은 피부자극감과 가려움증입니다. 임상시험에 따르면 약 48-58%의 환자가 이러한 부작용을 경험하였지만 시간이 지남에 따라 혹은 병변(피부장벽)이 개선됨에 따라 그 발생 비율이 감소하였습니다.</p>	<p>Finger Tip Unit 성인 검지손가락에 연고를 짜서 성인 두 손바닥 넓이의 환부에 발라주세요. 예를 들어 얼굴은 양손으로 50-60%가 가려지므로 얼굴 전체를 바를 때 검지손가락에 연고를 약 한번 반 혹은 두번 정도 짜서 바르면 적당합니다.</p>
<p>프로토픽의 주요 부작용인 피부자극감과 가려움증의 경우</p> <ul style="list-style-type: none"> - 치료 초기의 질환 심각도와 관련이 있었습니다. - 주로 프로토픽의 도포 초기에 발생하였습니다. - 대부분 1주 이내에 소멸되었습니다. 	<p>프로토픽은...</p> <ul style="list-style-type: none"> - 미국, 일본, 유럽 등 전세계 62개국에서 판매되는 세계 최초의 비스테로이드성 아토피피부염 치료제입니다 - 2세 이상의 유소아 및 성인에 사용할 수 있습니다. - 기존 스테로이드의 부작용이 없어 장기 치료에 적합합니다. - 중상의 치료 후 약물을 끊지 않고 간헐적으로 사용하면 재발 횟수를 줄이고, 다음 재발을 지연시켜 장기간 유지치료에 적합합니다.

Fig. 1. Information about 0.1% tacrolimus includes method of applying and expected side effect such as irritation.

를 받지 않았으며 SCORing atopic dermatitis (SCORAD) 점수가 55 이하인 경증 및 중등증의 아토피피부염을 가지고 있는 자들이었다.

2. 연구 방법

본 연구는 개방, 다기관, 단일 치료군, 설문 평가를 이용한 예비 임상시험으로 1일 2회 국소 프로토타입 0.1% 연고를 환부에 얇게 펴 바르는 방법(finger tip unit: 성인 검지손가락에 연고를 짜서 성인 두 손바닥 넓이의 환부에 바르는 방법)으로 총 2주간 약물을 투여 후, 0주, 2주 시점에 시험기관을 방문하여 설문조사를 통해 시행하였다. 0주의 시점에서 약물 처방과 함께 프로토타입 연구 치료에 대한 약물 정보 안내지를 이용해 설명하고 배부하였다(Fig. 1).

치료 시작 전 설문을 통해 환자의 연령, 성별, 피부과 병력 여부, 아토피피부염의 첫 발생 시기, 발생 부위, 이환 기간, 악화 시기, 연간 재발 횟수, 과거 치료력을 확인하였다. 2주간의 약물 투여 후에는 환자의 삶의 질 평가, 치료 효과 평가, 이상 반응 유무, 환자의 프로토타입 연고 순응도 평가, 약물 정보 안내지의 효과 평가 등을 확인하였다.

객관적인 아토피피부염의 중증도를 평가하는 도구로서 SCORAD index 를 사용하였고 병변의 범위 (A), 임상적 강도 (B), 소양감과 수면 박탈의 두 가지 주관적 증상 (C)의 세 가지 항목으로 나누어 SCORAD index = A/5+7B/2+C에 따라 산출하였다

주관적인 아토피피부염의 중증도를 평가하는 도구로서 의사와 환자의 임상반응 종합평가(investigator’s and patient’s global assessment)를 사용하여 총 7개의 등급으로 평가하였다(Table 1).

3. 통계 분석

시험군에서 방문 별로 각각의 측정치를 연구자와 환자의 효능 및 순응도 평가는 빈도 분석, SCORAD score의 분석에는 paired T test를 사용하였다. 통계는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고, 결과는 P-value가 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

Table 1. Investigator’s and patient’s global assessment grade

Grade	Index	Percentage of improvement (%)
5	Complete cure	100
4	Excellent improvement	90–99
3	Significant improvement	75–89
2	Moderate improvement	50–74
1	Mild improvement	30–49
0	No improvement	0–29
-1	Aggravation	<0

결 과

1. 평균 연령 및 남녀비

총 194명의 환자의 평균 연령은 25.9 ± 10.2세이었으며 남녀비는 98:96으로 남자가 약간 더 많았다.

2. 초발 연령 및 이환 기간

평균 초발 연령은 13.0 ± 8.8세이었고 평균 이환 기간은 12.5 ± 9.0년이었다. 평균 초발 연령의 분포는 10대 이하가 37%, 10대가 42%, 20대가 16%, 30대가 5%이었다.

3. 피부과 병력

환자들 중 천식 15명(7.7%), 결막염 5명(2.6%), 알레르기비염 34명(17.5%), 식품알레르기 6명(3.1%), 금속알레르기 3명(1.5%)과 같은 피부과계 의학력을 가지고 있었다.

4. 계절별 악화 시기

계절에 따른 악화 시기가 있는 경우는 194명 중 168명(86.6%)이었다. 계절을 봄(3–5월), 여름(6–8월), 가을(9–11월), 겨울(12–2월)로 구분하였고 중복을 허용하여 이중 아토피피부염이 가장 악화되는 계절로는 겨울이 46.4% (78명), 여름 35.7% (60명), 봄 29.8% (50명), 가을 11.9% (20명)의 순이었다.

5. 아토피피부염의 객관적 치료 효과 평가

환자들의 전체 SCORAD index의 평균은 0주(31.9)에 비해 2주(20.2) 시점에는 36.7% 감소하는 양상을 보였다(P<0.05). 각각에 대해서는 병변의 범위인 A는 평균 15.5에서 13.4로 13.6% 감소(P<0.05), 임상적 강도인 B는 평균 5.8에서 3.7로 39.2% 감소(P<0.05), 소양감과 수면 박탈의 두 가지 주관적 증상인 C는 7.4에

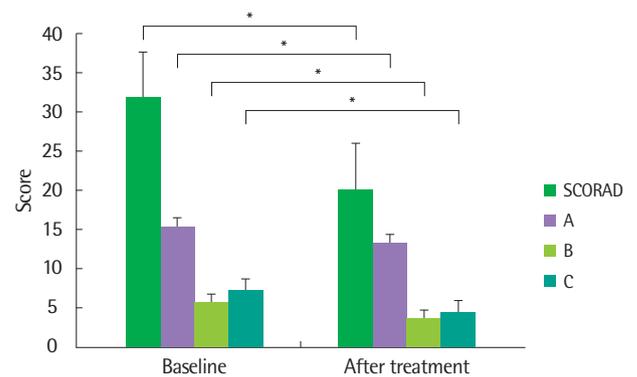


Fig. 2. SCORing atopic dermatitis (SCORAD) score change after treatment. All the values including SCORAD, A score (extent), B score (intensity), C score (subjective symptoms, pruritus+sleep loss) decreased significantly after treatment (*P<0.05).

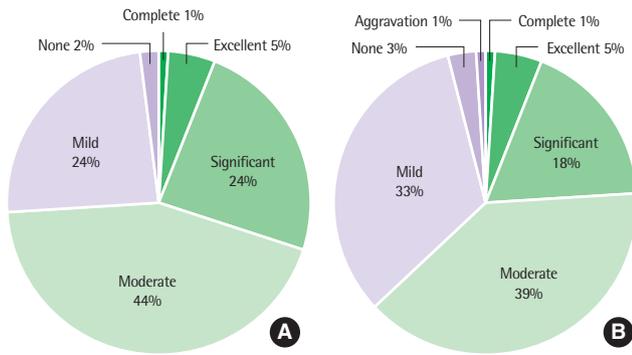


Fig. 3. (A) Investigator's global assessment and (B) patient's global assessment. Both shows similar improvement.

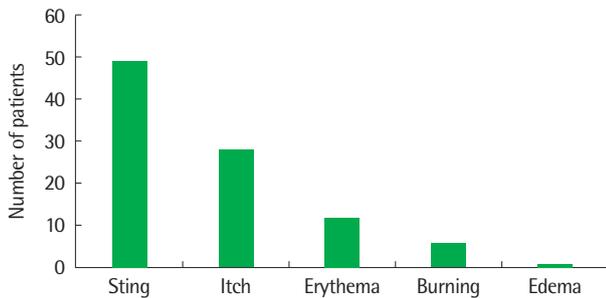


Fig. 4. Side effects of topical tacrolimus 0.1%.

서 4.6으로 37.9% 감소하였다($P < 0.05$) (Fig. 2).

6. 아토피피부염의 주관적 치료 효과 평가

의사평가(investigator's global assessment)에서는 완치 1%, 탁월한 개선 5%, 현저한 개선 24%, 중등도 개선 44%, 약간 개선 24%, 불변 2%의 결과를 보였다(Fig. 3A). 피험자의 임상반응 종합평가(patient's global assessment)에서는 완치 1%, 탁월한 개선 5%, 현저한 개선 18%, 중등도 개선 39%, 약간 개선 33%, 불변 3%, 악화 1%의 결과를 보였다(Fig. 3B).

7. 국소 타크로리무스 연고의 부작용

전체 환자 중 42.3% (82명)에서 치료 초기 부작용을 경험하였으며 중복을 허용하였을 때 이 중 따가움이 59.8% (49명)으로 가장 많았고 다음으로 가려움 34.1% (28명), 홍반 14.6% (12명), 화끈거림 7.3% (6명), 부종 1.2% (1명)의 순이었다(Fig. 4). 그러나 이러한 증상의 지속 시간은 대부분 1시간 이내(80%), 지속일수 역시 대부분 1주일 이내 (81%)로 일시적인 증상들이었다.

8. 국소 타크로리무스 연고의 순응도 평가

전체 환자 중 89.1% (163명)에서 약물을 계속 사용할 것이라고 답하였다. 그 이유로는 중복을 허용하여 전반적인 효과 만족 52.1%

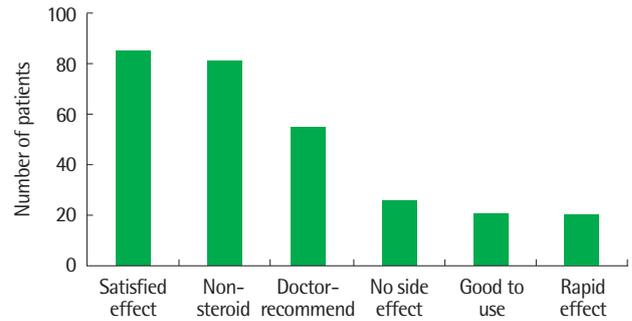


Fig. 5. The reasons of keep using topical tacrolimus 0.1%.

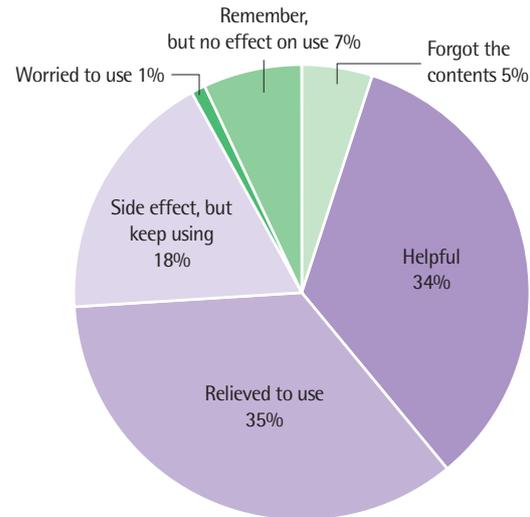


Fig. 6. The effect of infosheet about topical tacrolimus. Total 87% of patients (helpful, relieved to use, side effect but keep using) had help to use the drug.

(85명), 비스테로이드 49.7% (81명)가 많았으며 의사의 권유 33.7% (55명), 부작용 없음 16.0% (26명), 사용감이 좋음 12.9% (21명), 빠른 효과 12.3% (20명) 순이었다(Fig. 5).

9. 약물 정보 안내지의 효과 평가

환자에게 설명하고 배부한 약물 정보 안내지의 효과에 대해서 전체 환자의 34%가 부작용을 예측하여 큰 도움을 받았고, 35%가 부작용은 없었으나 좀 더 안심하고 사용 가능, 18%가 부작용은 있으나 계속 사용 가능하다고 답하였다. 그 외에도 7%가 내용은 기억이나 사용에 영향이 없었다고 하였고 5%가 내용이 기억나지 않았다고 하였으며 1%에서 오히려 사용이 걱정되었다고 하였다(Fig. 6).

고찰

아토피피부염은 천식이나 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염의 발생과 연관될 수도 있으며, 아토피 행진(atopic march)의 첫 신호로 나타나기도 한다.¹⁵⁾ 아토피피부염의 발생은 과거 10년 전과 비

교했을 때 7세 이상의 어린이에서 유병률이 증가하였을 뿐 아니라 중증 환자의 비율도 또한 늘어나고 있다.¹⁶⁾ 본 연구에서 아토피피부염의 평균 초발 연령이 13.0 ± 8.8 세로 다소 높게 조사된 것은 대학병원의 경우 소아청소년과와 알레르기내과에서도 상당부분의 어린이가 아토피피부염 치료를 담당하고 있기 때문으로 추정된다. 남녀비는 98:96으로 기존의 보고와 달리 오히려 남자에서 아주 조금 더 높게 나타났다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 이는 조사 대상의 선정에 따른 영향과 더불어 최근 아토피 위험 인자에 외동딸 이외에 외동아들이 포함되는 등 남녀에 상관없이 전반적으로 늘어나고 있는 아토피피부염 발생의 추세가 어느 정도 반영된 것이 아닌가 생각된다.²⁰⁾

또한 본 연구에서는 아토피피부염에서 계절적 요인이 겨울 이외에도 여름에서도 비교적 높게 관찰되었는데 이러한 경향은 기존의 겨울에 주로 악화되는 서양의 보고와는 차이가 있다.^{15,18)} 이는 서양과 달리 덥고 습한 기후를 가진 한국의 지역적 특성상 발한을 유발할 가능성이 높으며 이러한 발한은 아토피피부염의 알려진 악화 인자이므로 서양과 달리 한국은 겨울 이외에 여름도 아토피피부염의 악화 인자로 고려해야 할 것이다. 이외에도 아토피피부염의 위험 인자로 보고된 것들에는 개발도상국, 높은 위도, 높은 사회적 지위 등이 있고 가족력은 가장 강력한 아토피피부염 발생의 예측 인자이며, 유병률에 있어서 유의한 인종적 차이는 없는 것으로 알려져 있다.²¹⁾

치료 효과에 대한 객관적인 평가로서 사용한 SCORAD index는 또 다른 아토피피부염의 중증도 평가지표인 eczema area and severity index score에 비해 주관적인 증상이 평가 항목에 추가된 도구가 되겠다. 2주라는 치료 기간 후 전체 SCORAD index가 31.9에서 20.2로 36.7% 감소하였다. 본 연구에서 치료 기간을 2주로 설정한 것은 이전 연구에서 치료 첫 2주에 제일 많이 호전되고 순응도 역시 처음 사용시 불편함 등에 따라 전적으로 좌우되는 경험에 근거하였다.¹²⁾

본 연구에서 따가움과 가려움은 각각 25.3%, 14.4%에서 나타났는데 이는 기존의 한국인에 대해 보고된 25.9%, 11.1%와 크게 다르지 않은 결과를 보였고¹⁴⁾ 외국에서 보고된 19-59%, 11-46%의 범주 안에 포함되는 수치가 되겠다.²²⁾ 최근 국소 타크로리무스 연고의 전신적 흡수에 의한 면역 저하와 이로 인한 장기간 사용 시 악성 종양과 감염이 증가할 수 있다는 가능성이 제시되었는데 연구 결과 유의한 영향이 없는 것으로 밝혀졌고 본 연구와 같은 일시적인 피부자극만이 주된 부작용으로 보고되었다. 또한 이러한 부작용들의 발생률은 질환의 중증도와 연관이 있고 아토피피부염이 호전될수록 그 빈도 또한 감소하는 것으로 보고되었다.²²⁾

약물의 순응도 평가에서 약 90%의 환자가 약물 사용을 계속 할 것으로 응답하여 높은 순응도를 보였다. 이렇게 높게 순응도가 나타난 가장 큰 이유는 전반적인 효과 만족과 국소 타크로리무스 연고가 비스테로이드 제제라는 점 때문이다. 이는 스테로이드 제제에

대한 아토피피부염 환자들의 부정적인 인식 및 rebound phenomenon을 반영하는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 국소 타크로리무스 연고 처방 전 환자에게 약물의 부작용과 관련하여 설명하고 이에 대한 안내지를 배부함으로써 총 87%의 환자가 연고를 사용함에 있어서 도움을 받았다고 응답하였다. 이는 사전 설명과 안내지 배부가 약물 사용의 순응도를 높일 수 있음을 시사하는 바이다.

본 연구의 한계점은 대조군 설정의 부재로 실질적으로 약물 정보 안내지를 배부하지 않았을 때보다 배부하였을 때 유의하게 순응도가 증가함을 입증하지는 못하였다. 하지만 본 연구를 통해 국소 타크로리무스 연고를 사용하는 아토피피부염 환자들에게 약물 정보 제공이 환자의 치료에 있어 도움이 되었다는 것을 알 수가 있었고 향후 약물정보의 제공과 환자의 순응도와와의 관계에 대한 임상연구 시행의 기초 자료로서 의미가 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci* 2013;70:3-11.
2. Guin JD. Complications of topical hydrocortisone. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:417-22.
3. Graham-Brown R. Managing adults with atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 1996;14:531-7.
4. Chase EP, Armstrong AW. Advances in management of atopic dermatitis: new therapies and novel uses of existing treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31:17-24.
5. Nasr IS. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:250-4.
6. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:100-14.
7. Katoh N, Hirano S, Yasuno H, Kishimoto S. Effects of tacrolimus ointment on facial eruption, itch, and scratching in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2004;31:194-9.
8. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1 Suppl):S28-38.
9. Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1 Suppl):S39-46.
10. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic). *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 1):5-16.
11. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:816-21.
12. Won CH, Seo PG, Park YM, Yang JM, Lee KH, Sung KJ, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of 0.03% tacrolimus ointment for atopic dermatitis in Korea. *J Dermatolog Treat* 2004;15:30-4.
13. Choi WW, Seo PG, Kim KH. Tacrolimus ointment; an open study for effects on severe facial atopic dermatitis in Korean. *Ann Dermatol* 2002;14:195-199.
14. Kim HO, Park CW, Lee CH, Lee JO. Efficacy of 0.1% Tacrolimus oint-

- ment in Korean patients with atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2005; 43:312-8.
15. Luoma R, Koivikko A, Viander M. Development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis by the age of five years: a prospective study of 543 newborns. *Allergy* 1983;38:339-46.
 16. Park YM, Park HJ, Kim TY, Kim CW. The study on the hospital - based relative frequency, and clinical and laboratory findings of atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 1997;35:96-106.
 17. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;Suppl 92:44-7.
 18. Williams HC. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 1995;13:649-57.
 19. Lee HJ, Cho SH, Ha SJ, Ahn WK, Park YM, Byun DG, et al. Minor cutaneous features of atopic dermatitis in South Korea. *Int J Dermatol* 2000; 39:337-42.
 20. Kim BJ, Kim MN, Kim KH, Kim DW, Ro YS, Park CW, et al. Multicenter survey of the efficacy and compliance with using topical pimecrolimus by patients with atopic dermatitis. *Korean J Dermatol* 2008;46:1357-61.
 21. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:115-28.
 22. Rustin MH. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. *Br J Dermatol* 2007;157:861-73.