

얼굴·목 아토피피부염에서의 0.1% Tacrolimus 연고 치료의 다기관 관찰연구

서울대학교 의과대학 보라매병원 피부과학교실, 순천향대학교 의과대학 피부과학교실¹, 한림대학교 의과대학 피부과학교실², 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 피부과학교실³, 분당서울대학교병원 피부과학교실⁴

류형호 · 박영립¹ · 김광호² · 이종희³ · 나정임⁴ · 조소연

An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Trial of Tacrolimus Ointment 0.1% for the Treatment of Atopic Dermatitis in the Head and Neck

Hyeong Ho Ryu, M.D., Young Lip Park, M.D.¹, Kwang Ho Kim, M.D.²,
Jong Hee Lee, M.D.³, Jung Im Na, M.D.⁴, Soyun Cho, M.D.

Department of Dermatology, Seoul National University Boramae Hospital, Seoul, College of Medicine, Soonchunhyang University¹, Bucheon, College of Medicine, Hallym University², Anyang, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine³, Seoul, Seoul National University Bundang Hospital⁴, Seongnam, Korea

Background: Atopic dermatitis (AD) is a chronic or chronically relapsing, inflammatory, pruritic skin disease. Because tacrolimus ointment does not induce skin atrophy, it is especially indicated in delicate areas such as the face, intertriginous areas and anogenital region.

Objective: With the aim of investigating the differences between the established clinical guidelines and actual treatment response, an open-label, non-comparative, multicenter clinical observational study was undertaken.

Methods: One hundred and fifty-three patients with AD in the head and neck area were treated with topical tacrolimus 0.1% twice daily. Clinical evaluations were conducted at baseline, week 4 and week 8. Efficacy was assessed through the investigator's evaluation of the patients' individual signs (erythema, edema, oozing, excoriation, scaling, lichenification and fissuring) and symptoms (burning, pruritus and telangiectasia) using a 4-point grading system. The physician's and patient's global assessments and quality of sleep were also evaluated.

Results: Among 153 enrolled patients, 25 (16.3%) were lost to follow-up, and 6 (3.9%) dropped out due to adverse events, leaving 79.7% of the population who completed the trial. Head and neck dermatitis was improved or cleared in 93.6% (week 4) and 94.4% (week 8) by physicians and in 92.1% (week 4) and 90.8% (week 8) by patients. Tacrolimus treatment improved the quality of sleep in head and neck dermatitis patients. Eighty-seven percent of the subjects were compliant, applying it at least 3 days per week. Burning sensation was the most frequently reported adverse event, followed by pruritus and aggravation of the lesion.

Conclusion: Tacrolimus ointment 0.1% is a safe and effective treatment option for atopic dermatitis of head and neck including eyelids. (Korean J Dermatol 2013;51(11):851~857)

Key Words: Atopic dermatitis, Tacrolimus

<접수: 2013. 2. 27, 수정: 2013. 6. 27, 게재허가: 2013. 8. 6.>

교신저자: 조소연

주소: 156-707 서울시 동작구 보라매로5길 20, 서울대학교 보라매병원 피부과

전화: 02)870-2381, Fax: 02)870-3866, E-mail: sycho@snu.ac.kr

서 론

아토피피부염은 만성적으로 재발하는 염증성 피부 질환으로, 장기적으로 부작용 없이 치료하는 것이 중요하다. 특히 얼굴에 생긴 병변의 경우 국소 calcineurin 도포제가 나오기 전까지는 국소 스테로이드 도포제로 치료해왔으나 장기 사용시 피부 위축이나 혈관확장과 같은 부작용으로 인해 치료에 어려움이 있었다. 국소 calcineurin 도포제의 경우 피부위축과 같은 부작용을 동반하지 않아 얼굴, 목, 그리고 사타구니와 같은 접힘부위의 치료에 쓰이고 있다¹.

Tacrolimus 0.1% 연고의 경우 중등도 또는 중증의 아토피피부염 환자에서 효과적임을 여러 임상시험을 통해 보고되어 왔다¹. 특히 얼굴부위에서 Tacrolimus 0.1% 연고와 fluticasone 0.005% 연고의 무작위 이중맹검 대조 연구에서 Tacrolimus 0.1%가 더 우수한 효과를 보임이 보고되었다². 얼굴, 목 부위의 아토피피부염에 대해 한국인을 대상으로 시행한 33명의 환자에서 시행한 8주간의 관찰연구에서도 홍반, 삼출/딱지, 찰상과 같은 징후 모두 호전을 보였다³.

저자들은 한국인 소아 및 성인 아토피피부염 환자들의 눈꺼풀을 포함한 얼굴과 목 병변에 대해 이전보다 많은 수의 피험자를 대상으로 한 다기관 관찰연구를 통해 실제 임상에서의 0.1% tacrolimus 연고의 효과, 부작용, 순응도를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2011년 1월부터 2012년 11월까지 서울대학교 보라매병원, 순천향대학교부속 부천병원, 한림대학교 성심병원과 분당서울대학교병원 피부과를 방문한 10세 이상의 환자들 중 Hanfin과 Rajka⁴의 진단기준에 따라 아토피피부염으로 진단되고, 얼굴 또는 목 부위에 아토피피부염 병소가 있는 환자들을 대상으로 하였다. 아토피피부염 이외에 다른 심한 피부질환, 감염소견이 있는 경우, 전신질환이나 조절되지 않는 만성 질환이 있는 경우는 제외하였다. 또한 이전에 tacrolimus 연고를 사용한 경우와 4주안에 전신적 치료를 받았거나 2주안에 얼굴과 목 부위에 국소 스테로이드 도포제로 치료한 경우도 제외 하였다.

2. 연구방법

1) 치료방법

대상 환자들은 0.1% tacrolimus 연고를 12시간 간격으로 하루 2회 8주 동안 눈꺼풀을 포함한 모든 환부에 도포하였다. 치료 기간 중 얼굴과 목 부위를 제외한 다른 피부 병변에 국소 스테로이드제를 도포하는 것이 허용되었으며, 경구 항히스타민제는 기존에 사용하던 용량보다 더 증가하지 않는 범위에서 허용하였다.

2) 임상 평가

등록된 환자들은 기준일(치료시작일), 4주, 8주(치료종

료일)에 방문하였다. 치료시작일에 가려움증의 정도, 악화 계절, 과거 병력과 치료에 대해 문진하고 신체검사를 시행하였다.

객관적 호전여부 판단을 위해 의사가 환자의 얼굴/목 부위를 검진 후 홍반, 부종, 삼출/딱지, 찰상, 각질, 태선화, 열창의 정도를 평가하여, 이를 각각 점수화 하였다(0; 없음, 1; 경함, 2; 보통, 3; 심함). 또한 이 점수들의 총 합을 비교 평가 하였다³. 전신병변의 분포 정도는 3단계(<10%: mild, 10~50%: moderate, >50%: severe)로 평가하였다. 또한 추가적으로 눈가 병변에 대한 효과 평가를 위해, 사진 분석이 가능한 경우에서 눈가 병변에 대해서만 얼굴/목 부위 평가와 동일한 방식으로 평가하였다.

주관적 증상 호전여부를 판단하기 위해 가려움증, 화끈거림, 피부위축, 혈관확장, 피부열선에 대해 환자가 점수를 부여하도록 하였다(0; 없음, 1; 경함, 2; 보통, 3; 심함). 또한 4, 8주 방문 시 의사의 종합 임상 반응 평가(physician's global assessment of clinical response, Table 1)와 환자의 임상 반응 평가(patient's global assessment of clinical response, Table 1)를 실시하였고 도포제 사용의 순응도와 부작용의 여부를 조사하였다. 또한 0, 4, 8주 방문 시 수면의 질(10 cm-visual analogue score, 0 cm; 전혀 잠을 이루지 못함, 10 cm; 수면에 전혀 장애가 없음)을 조사하였다.

3. 통계 분석

결과 분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) 통계 분석 프로그램을 사용하였다. 효과를 판단하기 위해 0, 4, 8주간의 비교는 Wilcoxon Signed Rank test를 이용하였다. 유의수준은 p 가 0.05 미만일 때로 하였다.

결 과

1. 환자의 분포 및 특징(Table 2)

총 153명으로 서울대학교 보라매 병원 49명, 순천향대학교부속 부천병원 30명, 한림대학교 성심병원 53명, 분당서울대학교병원 21명의 환자가 연구에 참여하였다. 등록된 환자 중 남성이 84명, 여성이 69명으로 남녀 비는 1 : 0.8이었다. 평균연령은 20.7세로 소아환자가 83명, 성인환자는 70명이었으며 10대가 92명(60.1%)으로 가장 많았다.

Table 1. Rating scale for physician's and patient's global assessment of clinical response

	Physician's and patient's global assessment	% improvement
1	Clearance of lesions	100
2	Greatly improved	70~99
3	Fairly improved	30~69
4	Not improved	0~29
5	Worse	<0

평균 질병 이환 기간은 12.9년이었으며, 지난 일년 동안의 치료방법으로는 국소 스테로이드 도포제가 80%, 특히 8%의 환자에서는 high-potency steroid를 사용하고 있었으며, 한방치료도 11%로 조사되었다. 아토피피부염이 악화되는 계절은 대개 여름과 겨울이었으며 16% 정도의 환자에서는 계절에 따른 변화를 느끼지 못하였다.

153명 중에서 4주차 치료까지 완료한 환자는 139명이었으며, 조기 종료한 14명은 부작용 호소로 2명, 방문일정 위반 12명이었다. 8주차 치료까지 완료한 환자는 122명으로 4주에서 8주 사이에 조기 종료한 환자 17명은 부작용 4명, 방문일정 위반은 13명이었다.

얼굴과 목의 피부 병변의 중증도 구분을 total score를 기준으로 7점 이하를 경증, 8점에서 14점 이하를 중등증, 15점 이상을 중증으로 하였을 때, 8주차 치료까지 완료한 환

자 122명 중에서 경증이 70명(57.4%), 중등증이 49명(40.1%), 중증이 3명(2.5%)이었다. 또한 사진 분석이 가능했던 환자에서 눈가의 피부병변을 가진 환자의 비율은, 도포 전에는 환자 96명 중에 65명(67.7%)이었으며, 8주차 치료까지 완료한 환자에서는 76명 중에 52명(68.4%)이었다.

2. 임상적 효과

1) 피부 병변에 대한 연구자의 평가(Fig. 1)

얼굴과 목의 피부 병변에 대한 의사의 객관적 평가에서 홍반, 부종, 삼출/딱지, 찰상, 각질, 태선화, 열창의 모두에서 도포 전과 비교하였을 때 도포 후 4주째와 8주째에 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$). 각각의 항목의 합인 total score는 7.12점에서 4주째에 4.07점, 8주째에 2.8점으로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 52명의 눈가의 병변에 대한 평가에서는 total score가 도포 전 3.88점에서 4주째에 1.58점, 8주째에 1.52점으로 감소하여, 도포 전에 비해 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$).

2) 임상증상에 대한 환자의 평가(Fig. 2)

환자의 주관적 평가에서는 화끈거림과 가려움증 모두 도포 전 대비 도포 4주째와 8주째에서 유의한 호전을 보였다($p < 0.05$). 또한 피부위축, 혈관확장, 피부열선에 대한 환자의 평가에서도 모두 8주째에 유의한 호전을 보였다($p < 0.05$). 수면의 질 역시 도포 전 6.94점에서 도포 후 4주째에 7.83점, 8주째에 8.43점으로 유의하게 호전되었다($p < 0.05$).

3) 의사와 환자의 임상 종합 평가(Fig. 3)

도포 4주째에는 환자의 92.1%와 의사의 93.6%에서, 도포 8주째에는 환자의 90.8%와 의사의 94.4%에서 병변 소

Table 2. Dermographic data of enrolled patients

Total number of enrolled patients, n	153
Sex, n (%)	
Male	84 (54.9)
Female	69 (45.1)
Age, (years)	
Mean \pm SD	20.7 \pm 8.3
10 ~ 24, n (%)	116 (75.8)
25 ~ 35, n (%)	29 (18.9)
36 ~ 67, n (%)	8 (5.3)
Institution, n (%)	
Hallym University Hospital	53 (34.6)
Seoul National University Boramae Hospital	49 (32.0)
Soonchunhyang University Hospital	30 (19.6)
Seoul National University Bundang Hospital	21 (13.6)
Duration of AD (years)	
Mean \pm SD	12.9 \pm 9.4
Range	10 ~ 67
Medical history, n (%)	
Asthma	11 (7.1)
Allergic rhinitis	46 (30.1)
Allergic conjunctivitis	4 (2.6)
Treatment within the last year, n (%)	
Low potency topical steroids	66 (43.1)
Moderate potency topical steroids	46 (30.1)
High potency topical steroids	12 (7.8)
Oral cyclosporin	12 (7.8)
Herbal medicine	17 (11.2)
No treatment	31 (20.3)
Aggravating season, n (%)	
Spring	20 (13.1)
Summer	46 (30.1)
Autumn	12 (7.8)
Winter	51 (33.3)
No seasonal variation	24 (15.7)

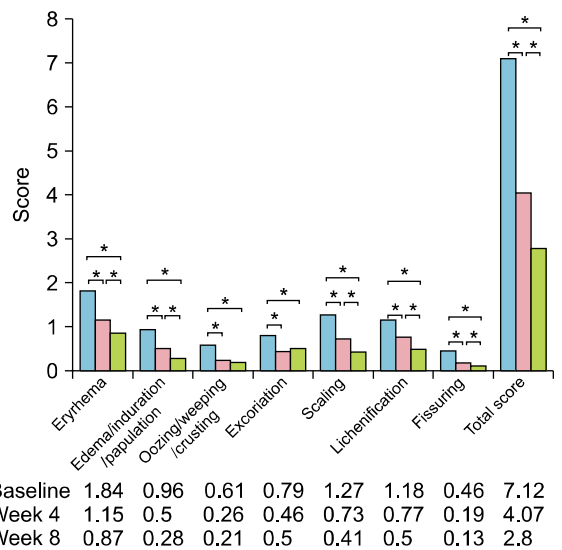


Fig. 1. Investigator's assessment of each clinical sign (0=absent, 1=mild, 2=moderate, 3=severe) and total score at baseline, 4 weeks and 8 weeks of treatment ($*p < 0.05$)

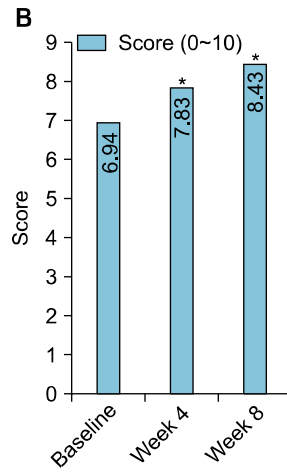
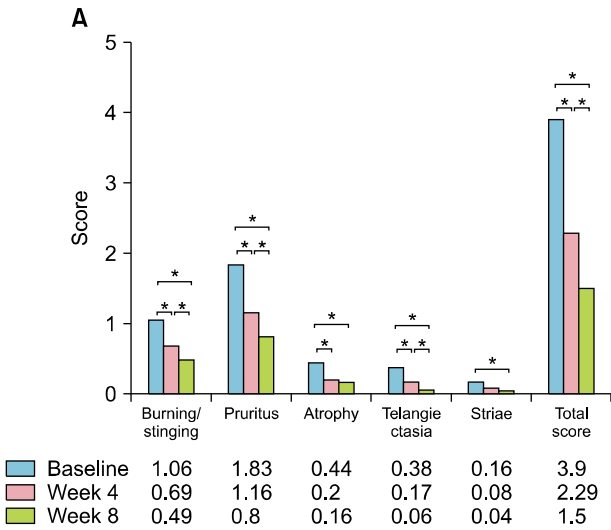


Fig. 2. (A) Patient's assessment of each symptom before and after treatment (0=absent, 1=mild, 2= moderate, 3=severe). (B) Changes in the quality of sleep (**p*<0.05)

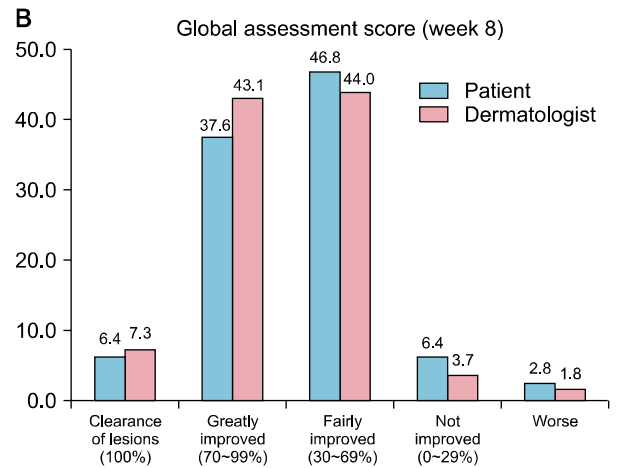
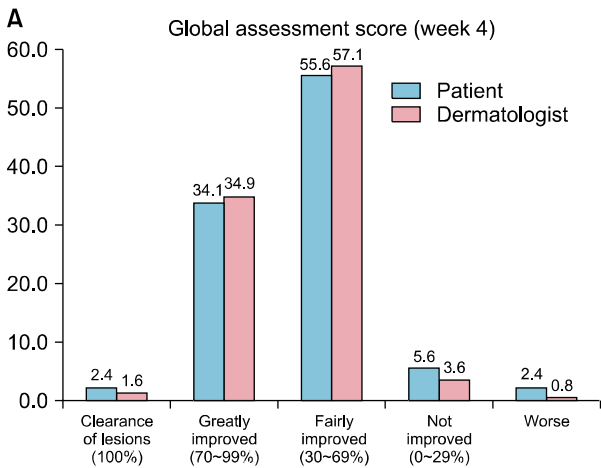


Fig. 3. Physician's and patient's global assessment at (A) week 4 and (B) week 8

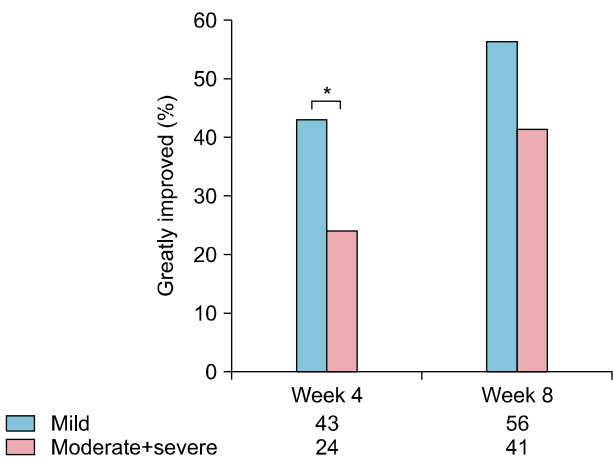


Fig. 4. Difference in the clinical response (>70% improvement in physician's global assessment) according to active body skin lesion involvement at week 4

실, 현저한 호전 또는 중등도 호전이 관찰되었다.

4) 전신의 병변 분포 정도에 따른 치료효과의 차이 (Fig. 4)

얼굴과 목을 제외한 다른 부위의 분포 정도를 보면 10% 미만의 환자가 62.3%로 가장 많았으며, 10% 이상 50% 미만인 경우가 31.1%, 50% 이상인 경우가 6.6%였다.

전신 분포 정도에 따른 호전 정도를 비교해 보기 위해, 10% 미만의 병변을 가진 mild 환자와 그보다 심한 moderate + severe 환자에서 의사의 임상 종합 평가에서 70% 이상의 호전효과를 보인 비율을 비교한 결과, 4주째에서 mild 환자의 호전되는 비율이 유의하게 높았다(paired t 검정, *p*<0.05) (Fig. 4). 8주째에도 mild 환자군에서 호전된 비율이 높기는 했지만 통계적으로 그 차이가 유의하지는 않았다.

5) 순응도 평가

총 25명(16.3%)의 환자에서 경과관찰을 할 수 없었으며, 각 병원 별로 적게는 13.3% 많게는 19.0%의 분포를 보였다.

Table 3. Loss during follow-up

Lost to follow-up n (%)	Week 4 (n=12)	Week 8 (n=13)	Total (n=25/16.3%)
Seoul National University Boramae Hospital	4 (8.2)	4 (8.2)	8 (16.4)
Soonchunhyang University Hospital	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (13.3)
Hallym University Hospital	5 (9.4)	4 (7.5)	9 (16.9)
Seoul National University Bundang Hospital	0 (0)	4 (19.0)	4 (19.0)

Table 4. Frequency of ointment application in patients with residual lesion

Frequency of application	Number (%)
7 days/week	24 (22.6)
5~6 days/week	47 (44.3)
3~4 days/week	21 (19.8)
1~2 days/week	11 (10.3)
<1 day/week	3 (2.8)
Total	106 (100)

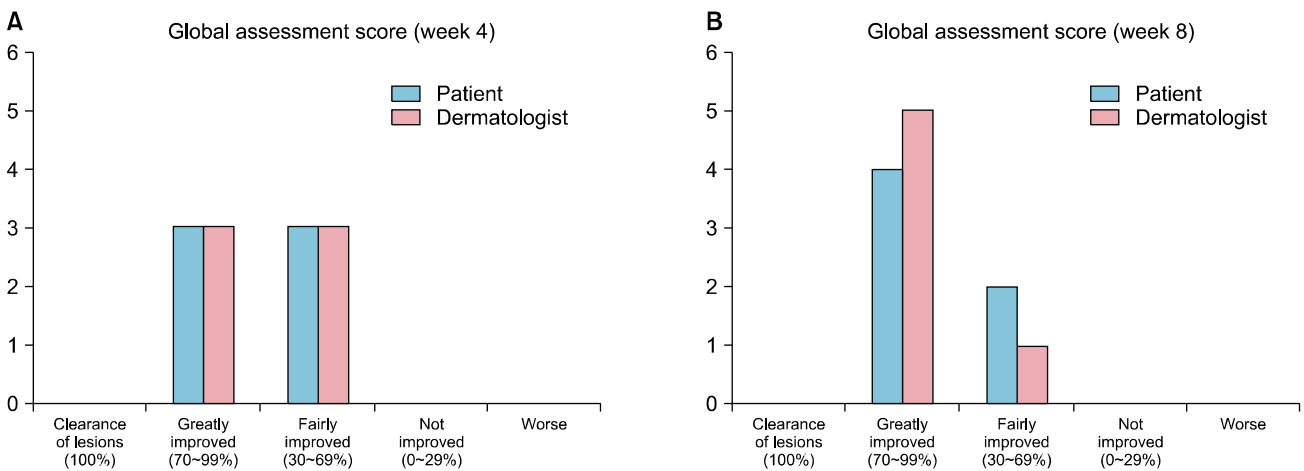


Fig. 5. Physician's and patient's global assessment in 6 patients who complained of persistent burning sensation

(Table 3).

4주차 경과관찰 시 병변이 남아있던 106명의 환자에서 연고의 도포 횟수는 71명(66.9%)에서 일주일에 5일 이상 사용하고 있었으며, 21명(19.8%)에서는 3일에서 4일, 14명(13.1%)에서는 2일 이하로 도포하고 있었다(Table 4).

3. 부작용

한 달 이상 지속적인 화끈거림이나 따가움을 호소한 환자가 9명(5.9%)이었으며 이 중에서 3명이 조기종료 되었다. 지속적으로 도포제를 사용한 6명에서는 4주, 8주 모두 병변이 호전되는 경향을 보였다(Fig. 5). 가려움증은 4명(2.6%)에서 호소하여 2명에서 조기종료되었으며, 도포제 사용 시 오히려 병변이 악화된다고 호소한 경우가 3명(1.9%)에서 있었으며 이 중 한 명은 의사의 객관적 판단으로 조기종료 되었다. 흥미롭게도 부작용으로 인해 조기종료된 피험자 6명 중 5명은 16~26세 사이(평균연령 21세)의 남자였다.

연구 참여 시의 사진분석이 가능했던 96명 중 눈가의 병변을 가지고 있던 환자 65명에서 한 달 이상 지속적인 화끈거림이나 따가움을 호소한 환자는 6명(9.2%)이었으며, 이 중에서 2명이 조기종료 되었다. 이 밖에 가려움증을 1

명에서 호소하였으며, 병변이 악화된다고 호소한 경우가 1명에서 있었다. 눈가의 병변을 가지고 있지 않았던 31명에서는 화끈거림이나 가려움증, 병변 악화 등의 부작용을 호소한 경우가 없었다.

고 찰

이번 연구 결과 임상 종합 평가에서 중등도 이상의 호전을 보인 비율이 4주차에 93.6%, 8주차에 94.4%로 그 동안의 여러 문헌에서 보고된 바와 같이 얼굴과 목 병변에 대해서 90% 이상의 효과를 보였다^{2,5}. 홍반, 부종, 삼출/딱지, 찰상, 각질, 태선화, 열창과 같은 임상적 징후 모두 4주째 내원 시 호전을 보였으며, 8주째의 경우 삼출/딱지, 찰상을 제외한 나머지에서 그 정도가 4주째보다 작았지만 역시 유의하게 호전을 보였다(Fig. 1). 이는 이전의 스테로이드에 의해 조절되지 않는 홍반에서 0.1% tacrolimus 연고가 8주 도포 시까지 지속적인 호전을 보인 결과와 일치하였다^{3,6}. 삼출/딱지와 같은 급성 병변의 징후는 초기에 도포제 사용으로 많이 호전되어 4주 이후에 유의한 호전을 관찰하기 어려웠던 것으로 판단되며, 찰상의 경우 도포제의 사용으

로 인한 가려움증의 호전으로 초기에 많이 호전된 것으로 생각된다. 10% 미만의 전신 병변을 가진 환자에서 그 이상의 병변을 가진 환자군에서보다 도포제 사용에 따른 효과가 4주째에 유의하게 좋게 나타났으며 이는 이전의 보고와 일치한다⁵. 하지만 50% 이상의 병변을 가진 환자군과 10% 이상 50% 미만의 병변을 가진 환자군 사이에는 유의한 차이가 없었는데, 이는 50% 이상의 병변을 가진 환자가 10명 정도로 적어 정확한 비교가 어려웠다.

Tacrolimus가 가려움증을 호전시키는 기전은 아직 확실히 밝혀지지는 않았으나 스테로이드 도포제와 같이 항염증 작용을 통해 작용하는 것으로 생각되고 있다⁷. 하지만 스테로이드 도포제로 조절되지 않는 가려움증에 대해 tacrolimus 도포제가 효과를 나타내는 경우가 있는데 이것의 기전으로 표피신경의 신장의 억제⁸, 비만세포 탈과립의 억제⁹, 감각신경말단에서 일시적인 substance P의 분비¹⁰ 등의 기전이 보고되어 있다. 임상적으로 tacrolimus 연고 사용시 가려움증의 완화가 피부 병변의 개선보다 빠르게 나타나며¹¹ 보습제에 비해 가려움증의 재발을 줄인다는 보고가¹² 있는데, 이번 연구에서도 역시 가려움증에 대한 환자의 주관적 평가에서 4주와 8주에 모두 지속적인 호전을 보이는 것으로 관찰되었다(Fig. 2).

Tacrolimus 연고의 경우 스테로이드 도포제에서 나타나는 피부위축, 혈관확장, 피부열선과 같은 부작용이 없는 장점이 잘 알려져 있다¹. 또한 스테로이드 도포제를 사용하던 환자에서 이를 중단하고 tacrolimus 연고를 사용할 경우 피부위축이 개선되고 표피의 두께가 회복되는 것이 보고되어 있다¹³. 이러한 효과는 tacrolimus 성분이 콜라겐 합성을 증가시키는 것 보다는 스테로이드 성분에 의해 억제되어 왔던 콜라겐 합성이 회복되어 얻는 효과로 생각되고 있다¹⁴. 이번 연구에서 피부위축, 혈관확장, 피부열선에 대한 주관적 평가 모두 8주째에 유의한 호전을 보였는데, 이는 연구에 참여한 환자의 81%가 이전에 스테로이드 도포제를 사용하고 있었고, 38%에서 중등도 이상의 스테로이드 도포제를 사용했었기 때문에 이를 중단함으로써 얻은 효과로 생각된다.

Tacrolimus 연고의 가장 흔한 부작용인 도포부위의 화끈거림이나 따가움은 사용자의 34~58% 정도에서 나타나며 소아에서는 성인보다 드물게 관찰되는 것으로 알려져 있다^{15,16}. 또한 도포 후 1시간 미만으로 지속되고, 일주일 정도면 호전되는 경우가 대부분이다¹⁷. 눈가의 피부염에서 0.1% tacrolimus 연고의 효과와 안전성을 관찰한 연구에서는 10~35%에서 일시적인 자극감과 화끈거림이 보고되었으나, 안압의 유의한 증가는 없었다^{6,18}. 본 연구에서는 눈꺼풀을 포함한 얼굴과 목에 도포 시 발생하는 일시적인 자극감을 제외하고 4주 동안 호전되지 않는 자극감에 대해 조사를 한 결과 9명(5.9%)의 환자에서 관찰되었으며, 이는 3주 이상 지속된 자극감이 5%로 보고된 이전의 연구와 비슷한 정도였다². 자극감이 지속되는 환자들 9명 중 8주째까지 약제 도포를 지속한 6명 중 일부에서 지속적인 호전이 있음이

관찰되었으며(Fig. 5), 이는 이러한 환자에게 약제의 사용을 지속할 지에 대해 설명할 경우에 고려해 볼 수 있는 결과로 생각된다.

사진분석이 가능했던 96명 중, 눈가의 병변이 있던 환자 65명 중에서는 6명(9.2%)에서 지속되는 자극감을 호소하여, 눈가에 0.1% tacrolimus 연고 도포 시 지속적인 자극감이 발생하는 경우가 눈가의 병변이 없는 경우보다 더 많음을 관찰 할 수 있었다. 하지만 이로 인해 치료를 중단하는 경우가 2명(3.1%) 정도로 적었다.

모낭염, 포진상 습진이 발생한 경우는 없었으며, 도포 시 병변이 객관적으로 악화되었다고 판단되어 조기 종료된 경우는 1예(0.7%) 뿐으로, 얼굴과 목, 특히 눈가와 입술 병변에 도포해도 안전한 약제임을 확인하였다.

순응도 평가에서 병변이 남아있음에도 환자의 19.8%에서 도포제를 3~4일, 13.1%에서는 2일 이하로 도포하고 있었으며, 이러한 결과는 환자에 대한 교육의 중요성과 질환의 초기에 단기 경과관찰의 필요성이 있음을 보여준다고 생각된다.

결 론

본 연구는 다기관 관찰연구를 통해 0.1% tacrolimus 연고가 얼굴과 목의 아토피피부염에 대해 90% 이상의 환자에서 호전을 보이는 효과적이고, 안전한 약제임을 확인하였다. 특히 자극에 민감한 부위인 눈가 주변의 병변에도 우수한 효과와 안전성을 관찰하였다. 가려움증의 개선효과와 수면의 질이 개선됨을 관찰할 수 있었으며, 환자들의 순응도 조사를 통해 향후 적절한 도포 방법에 대한 교육이 이루어질 필요가 있음을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-1060
2. Doss N, Reitamo S, Dubertret L, Fekete GL, Kamoun MR, Lahfa M, et al. Superiority of tacrolimus 0.1% ointment compared with fluticasone 0.005% in adults with moderate to severe atopic dermatitis of the face: results from a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2009;161:427-434
3. Choi W, Seo PG, Kim G. Tacrolimus ointment; an open study for effects on severe facial atopic dermatitis in Korean. *Ann Dermatol* 2002;14:195-199
4. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic-dermatitis. *Acta Dermato-venereologica* 1980;92:44-47
5. Sugiura H, Uehara M, Hoshino N, Yamaji A. Long-term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial er-

- ythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;136:1062-1063
6. Katsarou A, Armenaka M, Vosynioti V, Lagogianni E, Kalogeromitros D, Katsambas A. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of allergic contact eyelid dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:382-387
 7. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:539-546
 8. Inagaki N, Shiraishi N, Igeta K, Itoh T, Chikumoto T, Nagao M, et al. Inhibition of scratching behavior associated with allergic dermatitis in mice by tacrolimus, but not by dexamethasone. *Eur J Pharmacol* 2006;546:189-196
 9. Inoue T, Katoh N, Kishimoto S. Prolonged topical application of tacrolimus inhibits immediate hypersensitivity reactions by reducing degranulation of mast cells. *Acta Dermatovenereologica* 2006;86:13-16
 10. Inagaki N, Shiraishi N, Igeta K, Nagao M, Kim JF, Chikumoto T, et al. Depletion of substance P, a mechanism for inhibition of mouse scratching behavior by tacrolimus. *Eur J Pharmacol* 2010;626:283-289
 11. 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;31:194-199
 12. Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S, Sugaya M, Ohmatsu H, Tsunemi Y, et al. A randomized, open-label, multicenter trial of topical tacrolimus for the treatment of pruritis in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012;24:144-150
 13. Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Brautigam M, Meurer M. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2011;20:832-836
 14. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1174-1181
 15. 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;15:30-34
 16. Reitamo S, Rustin M, Harper J, Kalimo K, Rubins A, Cambazard F, et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008;159:942-951
 17. Bornhovd EC, Burgdorf WH, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:708-712
 18. Nivenius E, van der Ploeg I, Jung K, Chryssanthou E, van Hage M, Montan PG. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)* 2007;21:968-975