

원저

백혈구 수와 NK 세포 활성화도 간의 연관성 및 복부비만의 효과 수정: 건강검진 코호트 기반 단면연구

김주흔¹, 이지원¹, 이예지^{2,†}, 권유진^{1,†}

¹연세대학교 의과대학 세브란스병원 가정의학과, ²연세대학교 의과대학 의생명시스템정보학교실

Association Between White Blood Cell Count and NK Cell Activity and Effect Modification by Abdominal Obesity: A Cross-Sectional Study in a Health Screening Cohort

Jooheun Kim¹, Ji-Won Lee¹, Yaeji Lee^{2,†}, Yu-Jin Kwon^{1,†}

¹Department of Family Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ²Department of Biomedical Systems Informatics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: White blood cell (WBC) count is a widely used marker of systemic inflammation. Chronic low-grade inflammation has been implicated in impaired natural killer (NK) cell function. However, factors modifying this relationship remain unclear. Because abdominal obesity is associated with chronic inflammation, it may be a key modifier. This study examined whether abdominal obesity modifies the association between WBC count and NK cell activity.

Methods: This cross-sectional, single-center study included 1,646 adults who underwent health examinations at Yongin Severance Hospital, Korea (2017–2024). NK cell activity was measured using the NK Vue[®] Kit. Abdominal obesity was defined as waist circumference ≥ 90 cm in men and ≥ 85 cm in women. Multivariable logistic regression analysis was performed, adjusting for age, sex, and body mass index (BMI). Restricted cubic spline analysis was used to assess the dose-response relationship. Effect modification was evaluated using interaction terms (P for interaction < 0.10).

Results: Higher WBC count was associated with low NK cell activity (odds ratio [OR] 1.25, $P < 0.001$), with a monotonically increasing dose-response relationship (P for nonlinearity = 0.689). In stratified analyses, the association was stronger in the non-abdominal obesity group (Q4 OR 2.73, $P < 0.001$) than in the abdominal obesity group (Q4 OR 2.14, $P = 0.030$), with evidence of interaction (P for interaction = 0.096). BMI-defined obesity showed no significant interaction ($P = 0.496$).

Conclusion: Higher WBC count was associated with low NK cell activity in a health screening cohort. This association was attenuated in individuals with abdominal obesity, suggesting that abdominal obesity may modify the relationship between systemic inflammation and NK cell function.

Keywords: Leukocyte count, Killer cells, Natural, Obesity, Abdominal, Inflammation

Received April 30, 2026

Revised May 16, 2026

Accepted June 2, 2026

[†]Both authors contributed equally to this work as corresponding authors.

Corresponding author

Yu-Jin Kwon

Department of Family Medicine,
Severance Hospital, Yonsei University
College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-2334

E-mail: digda3@yuhs.ac

Yaeji Lee

Department of Biomedical Systems
Informatics, Yonsei University College of
Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-2491

E-mail: ysbiostat@yuhs.ac



서론

자연살해(natural killer, NK) 세포는 선천면역계의 핵심 구성 요소로서, 종양 면역감시, 바이러스 감염 방어, 면역 항상성 유지에 중요한 역할을 담당한다.¹ NK 세포의 기능적 활성도는 일반 인구에서 종양 발생 위험과 밀접하게 연관되어 있으며,^{2,3} 위암 및 대장암 환자에서 독립적인 예후 인자 및 진단 보조 지표로 알려진 바 있다.^{4,5}

최근에는 전혈(whole blood) 기반의 NK 세포 활성도 측정법이 개발되면서 임상 현장에서 보다 간편하고 재현성 있는 평가가 가능해졌다. 기존의 말초혈 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 기반 분석은 검사 과정이 복잡하고 표준화에 한계가 있었으나, 전혈 기반 검사는 IFN- γ 분비를 정량화함으로써 실제 임상 적용성을 높였다.^{6,7} 이에 따라 NK 세포 활성도는 건강검진 영역에서도 면역 기능 평가 지표로 주목받고 있으며, 다양한 대사질환 및 만성 염증 상태와의 연관성을 규명하려는 연구가 증가하고 있다.⁸⁻¹⁰

백혈구(white blood cell, WBC) 수는 전신 염증 상태를 반영하는 대표적인 임상 지표로, 일상 진료 및 건강검진에서 가장 널리 활용되는 검사 중 하나이다. 백혈구 수의 증가는 감염성 질환뿐 아니라 심혈관질환, 제2형 당뇨병, 대사증후군, 암 및 전체 사망률 증가와도 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{11,12} 또한 백혈구 수치는 비만, 고지혈증, 흡연 등 대사 및 생활습관 요인과도 연관된다.^{13,14} 최근 일부 연구에서는 백혈구 수 뿐 아니라 호중구-림프구 비율(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), 혈소판-림프구 비율(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 등 혈구 기반 염증 지표와 NK 세포 활성도 간의 연관성이 보고되었다.⁸⁻¹⁰ 특히 백혈구 수가 증가할수록 NK 세포 활성도가 감소하는 경향이 관찰되었으며, 이는 만성 염증 상태에서 면역세포 간 불균형이 발생할 가능성을 시사한다. 그러나 백혈구 수와 NK 세포 활성도 간의 관계가 어떠한 대사적 요인에 의해 수정(effect modification)되는지에 대해서는 충분히 규명되지 않았다.

복부비만은 내장지방의 과도한 축적을 특징으로 하며, 전신 염증 및 면역 기능 이상과 연관된 중요한 대사적 위험인자이다. 내장지방 조직은 단순한 에너지 저장소가 아니라 다양한 염증성 사이토카인과 아디포카인(adipokine)을 분비하는 내분비 기관으로 작용하며, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, C-reactive protein 등의 증가를 통해 만성 저등급 염증 상태를 유도한다.^{15,16} 이러한 염증 환경은 인슐린 저항성, 내피 기능 장애, 죽상동맥경화뿐 아니라 면역세포 기능 저하와도 관련된다. 특히 비만 상태에서는 NK 세포의 수적 감소뿐 아니라 세포독성 기능과 사이토카인 분비 능력의 저하가 보고되었으며, 이는 암 발생 및 감염 취약성과 연결될 수 있다.¹⁷

반면 모든 비만이 동일한 면역학적 영향을 보이는 것은 아니다. 일부 연구에서는 대사적으로 건강한 비만(metabolically healthy obesity)

집단에서 NK 세포 기능이 상대적으로 보존되며,¹⁸ 단순한 체중 증가보다 지방 분포와 대사적 이상 여부가 더 중요함을 보여준다. 특히 허리둘레를 기반으로 평가되는 복부비만은 체질량지수(body mass index, BMI)보다 내장지방량과 대사 위험을 더 잘 반영하며, 심혈관질환 및 암 발생 위험 예측에서도 더 우수한 지표로 알려져 있다.^{19,20}

그러나 현재까지 건강검진 코호트를 대상으로 백혈구 수와 NK 세포 활성도 간의 독립적 연관성을 평가하고, 복부비만의 효과 수정 여부를 체계적으로 분석한 연구는 제한적이다. 따라서 본 연구에서는 건강검진 코호트를 대상으로 백혈구 수와 NK 세포 활성도 간의 독립적 연관성을 평가하고, 복부비만이 이 관계에 미치는 효과 수정 여부를 분석하고자 하였다.

방법

1. 연구 대상 및 자료 수집

본 연구는 2017년부터 2024년까지 용인세브란스병원 건강증진센터에서 종합 건강검진을 수진한 대상자 중 NK 세포 활성도 검사(NK Vue[®] Kit, NKMAX Co., Seongnam, Korea)를 시행한 총 1,708명을 대상으로 하였다. 연구 대상은 NK 세포 활성도 및 혈액검사를 포함한 종합 건강검진을 완료한 만 19세 이상 성인으로 정의하였다. 허리둘레 등 주요 분석 변수가 누락된 대상자 62명을 제외하고, 최종적으로 1,646명을 분석에 포함하였다. 혈액검사 및 계측 지표는 체계적으로 수집되었으나, 악성종양, 자가면역질환 등의 과거력, 면역억제제, 스테로이드 등의 약물 복용력, 최근 감염력 등의 정보는 건강검진 수집 항목에 포함되지 않거나 일관된 형태로 확보되지 않아 제외 기준으로 적용하기 어려웠다. 이를 보완하기 위해 급성 감염 및 혈액학적 이상 상태의 영향을 최소화하고자 백혈구 수가 $4.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만 또는 $10.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 대상자를 제외한 민감도 분석(N = 1,432)을 추가로 시행하였다. 본 연구는 용인세브란스병원 기관생명윤리위원회(IRB)의 승인을 받아 수행되었다(승인번호: 9-2024-0086).

2. 변수 정의

NK 세포 활성도는 NK Vue[®] Kit (NKMAX Co., Seongnam, Korea)를 이용하여 전혈에서 측정하였으며,⁶ 이 검사법은 NK 세포가 인터루킨-2 (interleukin-2, IL-2) 자극에 반응하여 분비하는 인터페론-감마(interferon-gamma, IFN- γ)의 양을 정량함으로써 기능적 활성도를 평가한다.⁷ NK 세포 활성도는 IFN- γ 농도 500 pg/mL를 기준으로 저활성군(NK < 500)과 정상군(NK \geq 500)으로 구분하였다. 이는 NK Vue[®] assay 제조사에서 제시한 참고 범위에 기반한 기

준으로, 국내 건강검진 기반 선행연구들에서도 동일하게 적용되어 연구 간 비교 가능성을 높이기 위해 사용되었다.^{9,10,21} 복부비만은 대한비만학회 기준에 따라 남성 허리둘레 ≥ 90 cm, 여성 허리둘레 ≥ 85 cm로 정의하였다. 체질량지수(body mass index, BMI) 기준 비만은 25 kg/m² 이상으로 정의하였다.¹⁹

3. 통계 분석

백혈구 수는 사분위수(Q1-Q4)로 분류하여 분석하였으며, 연속 변수 형태로도 분석하였다. 복부비만군과 비복부비만군 간의 임상적 특성 비교는 연속 변수에 대해 독립 t-검정, 범주형 변수에 대해 카이제곱 검정을 이용하였다. 백혈구 수 사분위수별 NK 세포 활성 저하의 위험을 평가하기 위해 연령, 성별, 체질량지수를 보정변수로 포함한 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 용량-반응 연관성을 탐색하기 위해 제한적 삼차 스플라인(restricted cubic spline, RCS) 분석을 시행하였으며, 매듭(knot)은 백혈구 수 분포의 10번째, 50번째, 90번째 백분위수를 기준으로 3개로 설정하였다. 복부비만 여부에 따른 층화 분석을 통해 백혈구 수와 NK 세포 활성도 간의 연관성에 복부비만이 미치는 영향을 평가하였다.

상호작용 분석은 일반적인 주효과(main effect) 분석에 비해 통계적 검정력이 낮기 때문에,²² 효과 수정(effect modification) 평가 시 완화된 유의수준(P for interaction < 0.10)을 적용하는 것이 역학 연구에서 통용되고 있으며, 본 연구도 이에 근거하여 동일한 기준을 적용하였다.²³

민감도 분석으로 체질량지수 25 kg/m² 기준 비만 여부에 따른 층화 분석과, 백혈구 수가 $4.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만 또는 $10.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 대상자를 제외한 분석(N = 1,432)을 추가로 시행하였다. 모든 분석은 R 4.5.1 버전(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org>)을 사용하였으며, 통계적 유의수준은 P < 0.05로 설정하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 임상적 특성

최종 분석 대상 1,646명 중 복부비만군은 459명(27.9%), 비복부비만군은 1,187명(72.1%)이었다. 전체 대상자의 평균 연령은 52.7 ± 11.5 세, 전체 NK 세포 활성도 평균은 $1,138.0 \pm 777.0$ pg/mL였으며, NK 세포 활성도 저하(NK < 500 pg/mL) 비율은 전체의 30.1% (496명)였다. NK 세포 활성도에 따른 대상자의 임상적 특성은 표 S1에 제시하였다.

복부비만군과 비복부비만군의 임상적 특성은 표 1에 제시하였다. 복부비만군은 비복부비만군에 비해 연령, 남성 비율, 체질량지수, 허리둘레, 혈압, 공복혈당, HbA1c가 모두 유의하게 높았다(모두 P < 0.05). 또한 복부비만군에서 중성지방 증가와 HDL 감소를 포함한 대사 이상과 함께 간효소(AST, ALT, GGT), CRP, WBC, 호중구 수치가 유의하게 증가하여 전반적으로 더 높은 염증 및 대사 위험 상태를 보였다. 반면 NK 세포 활성도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다($1,126.1 \pm 793.6$ vs. $1,168.8 \pm 732.3$ pg/mL, P = 0.301) (표 1).

2. 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하의 연관성

연령, 성별, 체질량지수(BMI)를 보정한 로지스틱 회귀분석에서 백혈구 수는 NK 세포 활성 저하와 유의한 연관성을 보였다(표 2). 백혈구 수 사분위수(Q1)를 기준으로 비교한 결과, 사분위수가 증가할수록 NK 세포 활성 저하의 위험이 점진적으로 증가하는 경향을 보였으며(P for trend < 0.001), 특히 Q3부터 통계적으로 유의한 위험 증가가 관찰되었다. 구체적으로 Q3에서는 OR 1.51; 95% CI, 1.10 to 2.07, P = 0.010, Q4에서는 OR 2.50; 95% CI, 1.83 to 3.43, P < 0.001로, 가장 높은 사분위수에서 가장 뚜렷한 위험 증가를 보였다. 반면 Q2에서는 유의한 차이가 없었다(OR 1.07; 95% CI, 0.77 to 1.47, P = 0.692).

백혈구 수를 연속 변수로 분석한 경우에도 동일한 결과가 확인되었다. 백혈구 수가 $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 증가할 때마다 NK 세포 활성 저하의 위험은 25% 증가하였으며(OR 1.25; 95% CI, 1.17 to 1.33, P < 0.001), 이는 백혈구 수 증가가 독립적으로 낮은 NK 세포 활성과 관련됨을 나타낸다.

제한적 삼차 스플라인(restricted cubic spline, RCS) 분석에서도 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성은 일관되게 확인되었다(그림 1). 백혈구 수가 증가할수록 낮은 NK 세포 활성의 오즈비는 단조롭게 증가하는 양상을 보였으며(P-overall < 0.001), 비선형성은 유의하지 않아(P-nonlinear = 0.689) 선형적인 관계를 시사하였다.

또한 백혈구 수 사분위수에 따른 낮은 NK 세포 활성(NK cell activity < 500 pg/mL)의 유병률을 비교한 결과, Q1과 Q2에서는 각각 24.6%로 동일하였으나, Q3에서 30.5%, Q4에서 40.8%로 점진적으로 증가하였다(그림 2). 이러한 결과는 백혈구 수가 증가할수록 NK 세포 활성 저하의 위험이 단계적으로 증가함을 보여주며, 백혈구 수가 NK 세포 기능 저하와 연관된 유용한 임상적 지표로 활용될 수 있는 가능성을 제시한다.

표 1. Baseline characteristics by abdominal obesity

Variable	Overall (N = 1,646)	Non-abdominal obesity (N = 1,187)	Abdominal obesity (N = 459)	P-value
Age (years)	52.7 ± 11.5	51.8 ± 11.3	55.1 ± 11.8	<0.001
Sex				<0.001
Male	835 (50.7%)	525 (44.2%)	310 (67.5%)	
Female	811 (49.3%)	662 (55.8%)	149 (32.5%)	
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 3.8	23.1 ± 2.8	28.6 ± 3.4	<0.001
Waist circumference (cm)	82.1 ± 10.8	77.2 ± 7.5	94.7 ± 7.3	<0.001
Systolic BP (mmHg)	122.6 ± 13.8	121.2 ± 14.1	126.1 ± 12.5	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	75.7 ± 10.3	75.0 ± 10.2	77.4 ± 10.5	<0.001
Glucose (mg/dL)	103.1 ± 21.6	100.5 ± 19.9	109.7 ± 24.3	<0.001
HbA1c (%)	5.8 ± 0.7	5.6 ± 0.6	6.0 ± 0.8	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	188.5 ± 42.4	191.0 ± 40.3	182.1 ± 46.6	<0.001
LDL (mg/dL)	123.0 ± 39.1	124.3 ± 37.9	119.6 ± 42.1	0.039
HDL (mg/dL)	57.2 ± 15.7	59.8 ± 15.8	50.5 ± 13.0	<0.001
TG (mg/dL)	121.6 ± 81.0	111.0 ± 76.2	149.0 ± 86.3	<0.001
LDH (IU/L)	205.9 ± 55.0	203.4 ± 51.8	212.6 ± 62.3	0.014
AST (IU/L)	29.1 ± 14.3	27.7 ± 13.2	32.7 ± 16.2	<0.001
ALT (IU/L)	27.9 ± 20.6	24.7 ± 17.3	36.3 ± 25.7	<0.001
GGT (IU/L)	35.4 ± 45.8	31.9 ± 46.6	44.5 ± 42.2	<0.001
CRP (mg/L)	1.3 ± 2.2	1.2 ± 2.3	1.5 ± 2.0	0.023
WBC (×10 ³ /μL)	5.8 ± 1.7	5.6 ± 1.6	6.1 ± 1.8	<0.001
Neutrophil (×10 ³ /μL)	3.2 ± 1.3	3.1 ± 1.3	3.4 ± 1.4	<0.001
Neutrophil (%)	53.7 ± 9.0	53.6 ± 9.2	54.1 ± 8.4	0.255
Hemoglobin (g/dL)	14.4 ± 1.5	14.3 ± 1.4	14.8 ± 1.5	<0.001
Platelet (×10 ³ /μL)	254.7 ± 56.5	254.4 ± 56.7	255.5 ± 56.3	0.717
NK cell activity (pg/mL)	1,138.0 ± 777.0	1,126.1 ± 793.6	1,168.8 ± 732.3	0.301

Continuous variables: mean ± SD; categorical variables: n (%). Abdominal obesity was defined as waist circumference ≥90 cm in men and ≥85 cm in women.

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; LDH, lactate dehydrogenase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, γ -glutamyl transferase; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; NK, natural killer.

표 2. Odds ratios for low NK cell activity by WBC count quartile and as a continuous variable

WBC quartile (×10 ³ /μL)	OR (95% CI)	P-value	P for trend
Q1 (2.28,4.65)	Ref		<0.001
Q2 (4.65,5.53)	1.07 (0.77, 1.47)	0.692	
Q3 (5.53,6.61)	1.51 (1.10, 2.07)	0.010	
Q4 (6.61,16.5)	2.50 (1.83, 3.43)	<0.001	
WBC continuous	1.25 (1.17, 1.33)	<0.001	

Adjusted for age, sex and BMI, Low NK cell activity was defined as NK cell activity <500 pg/mL.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; WBC, white blood cell.

3. 복부비만 여부에 따른 층화 분석

복부비만 여부에 따른 층화 분석에서 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성은 두 군 모두에서 관찰되었으나, 그 강도에는 차이가 있었다. 제한적 삼차 스플라인(restricted cubic spline, RCS) 분석 결과, 비복부비만군에서는 백혈구 수가 증가함에 따라 낮은 NK 세포 활성(NK cell activity <500 pg/mL)의 오즈비가 가파르게 상승하는 양상을 보였으며, 특히 높은 백혈구 수 구간에서 이러한 증가가 더욱 뚜렷하였다(그림 3). 반면 복부비만군에서는 백혈구 수 증가에 따른 오즈비 상승이 상대적으로 완만하게 나타나, 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성이 비복부비만군에서 더 강하게 나타났다(그림 3).

백혈구 수 사분위수별 로지스틱 회귀분석에서도 유사한 결과가 확인

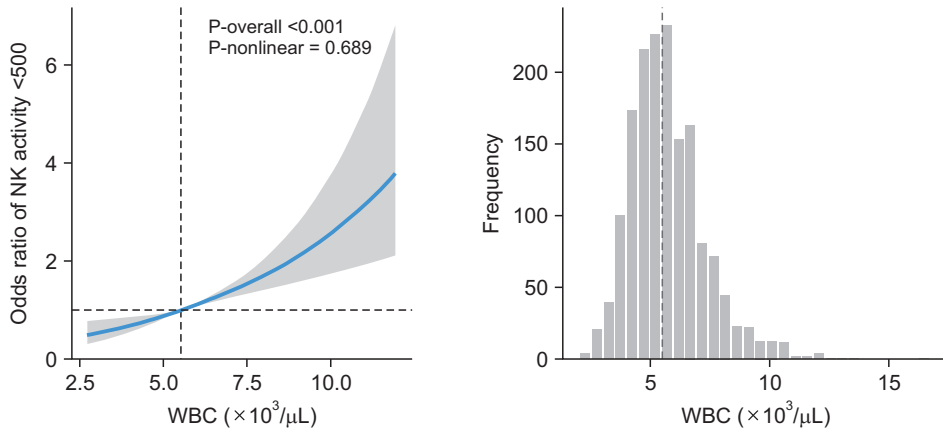


그림 1. Restricted cubic spline (RCS) analysis of the association between white blood cell (WBC) count and the odds of low natural killer (NK) cell activity (NK cell activity <500 pg/mL). The solid line represents the estimated odds ratio (OR) and the shaded area represents the 95% confidence interval (CI). The vertical dashed line indicates the reference value (OR = 1.0). The right histogram shows the distribution of WBC counts. Adjusted for age, sex, and BMI.

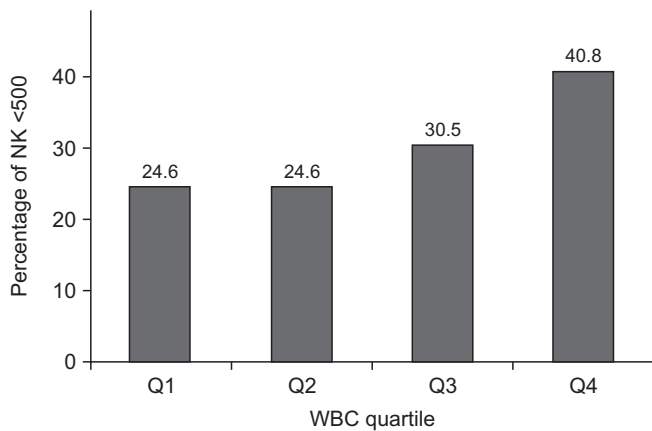


그림 2. Percentage of low NK cell activity (NK cell activity <500 pg/mL) according to WBC count quartiles.

되었다(그림 4). 비복부비만군에서는 Q1을 기준으로 Q4에서 NK 세포 활성 저하의 위험이 유의하게 증가하였으며(OR 2.73; 95% CI, 1.91 to 3.92, $P < 0.001$), Q3에서도 증가 경향이 관찰되었다(OR 1.41; 95% CI, 0.98 to 2.02, $P = 0.062$). 반면 복부비만군에서는 Q4에서 유의한 위험 증가가 확인되었으나(OR 2.14; 95% CI, 1.09 to 4.35, $P = 0.030$), 그 크기는 비복부비만군보다 상대적으로 작았으며, Q3에서는 통계적으로 유의하지 않았다(OR 1.89; 95% CI, 0.96 to 3.86, $P = 0.072$). Q2에서는 두 군 모두 유의한 차이가 없었다.

복부비만과 백혈구 수 간의 상호작용을 평가한 결과, P for interaction은 0.096으로 나타났으며, 사전에 정의한 기준(P for interaction <0.10)에 따라 통계적으로 유의한 효과 수정(effect modification)이 확인되었다. 이는 복부비만이 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성을 수정하는 요인으로 작용하며, 특히 비복부비만군에서 백혈구 수 증가가 낮은 NK 세포 활성과 더 강하게 연관됨을 보여준다.

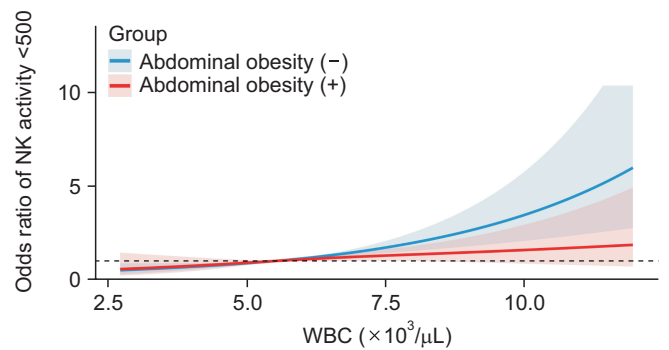


그림 3. Stratified restricted cubic spline analysis of the association between white blood cell count and the odds of low NK cell activity according to abdominal obesity status. Solid lines represent estimated odds ratios and shaded areas represent 95% confidence intervals. Adjusted for age, sex, and body mass index.

4. 민감도 분석

민감도 분석에서도 본 연구의 주요 결과는 일관되게 유지되었다. 급성 감염이나 혈액학적 이상에 의한 영향을 최소화하기 위해 백혈구 수가 $4.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만 또는 $10.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이상인 대상자를 제외한 후($N = 1,432$) 재분석한 결과, 백혈구 수는 여전히 낮은 NK 세포 활성(NK cell activity <500 pg/mL)과 유의한 연관성을 보였다. 백혈구 수를 연속 변수로 분석하였을 때, WBC $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 증가할 때마다 NK 세포 활성 저하의 위험은 26% 증가하였으며(OR 1.26; 95% CI, 1.15 to 1.39, $P < 0.001$), 이는 주 분석과 유사한 결과였다(표 S2). 사분위수 분석에서도 동일한 경향이 확인되었다. 백혈구 수가 증가할수록 NK 세포 활성 저하의 위험이 단계적으로 증가하였으며, 특히 Q3 이상에서 통계적으로 유의한 위험 증가가 관찰되었다(표 S2). 이러한 결과는 극단적인 백혈구 수를 가진 대상자를 제외하더라도 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성이 안정적으로 유지됨을 보여준다.

Variable	OR (95% CI)	P-value
Abdominal obesity		
Q1 (2.28-4.65)	Ref	
Q2 (4.65-5.53)	1.21 (0.58-2.57)	0.612
Q3 (5.53-6.61)	1.89 (0.96-3.86)	0.072
Q4 (6.61-16.5)	2.14 (1.09-4.35)	0.030
Non-abdominal obesity		
Q1 (2.28-4.65)	Ref	
Q2 (4.65-5.53)	1.04 (0.72-1.49)	0.838
Q3 (5.53-6.61)	1.41 (0.98-2.02)	0.062
Q4 (6.61-16.5)	2.73 (1.91-3.92)	<0.001

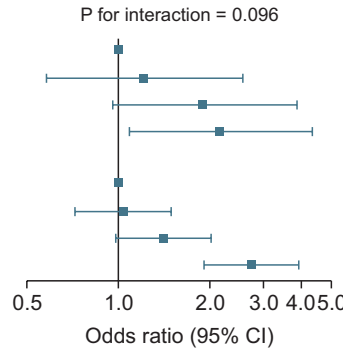


그림 4. Odds ratios (OR) for low NK cell activity according to white blood cell (WBC) count quartiles, stratified by abdominal obesity status. Q1 was used as the reference group. Models were adjusted for age, sex, and body mass index (BMI). P for interaction = 0.096. Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

추가적으로 체질량지수(BMI) 25 kg/m²를 기준으로 비만 여부에 따른 층화 분석을 시행하였다. 그 결과, 비만군과 비비만군 모두에서 백혈구 수가 증가할수록 NK 세포 활성 저하 위험이 증가하는 경향이 관찰되었다. 그러나 BMI 기준 비만 여부와 백혈구 수 간의 상호작용은 통계적으로 유의하지 않았으며(P for interaction = 0.496) (표 S3), 이는 BMI 자체보다는 복부비만이 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 관계를 수정하는 데 더 중요한 요인일 가능성을 나타낸다. 다시 말해, 단순한 체중 증가보다 지방의 분포, 특히 내장지방을 반영하는 복부비만이 면역기능 저하와의 연관성에서 보다 중요한 역할을 할 수 있음을 보여준다.

고 찰

본 연구에서는 건강검진 수진자 코호트에서 백혈구 수 증가가 NK 세포 활성 저하와 유의한 연관성을 보였으며, 이러한 연관성이 복부비만 여부에 따라 달라지는 양상을 확인하였다. 특히 백혈구 수와 낮은 NK 세포 활성 간의 연관성은 비복부비만군에서 더 강하게 나타났으며, BMI 기준 층화 분석에서는 이러한 상호작용이 관찰되지 않았다.

백혈구와 NK 세포 활성도 간의 연관성은 최근 국내 건강검진 코호트 연구에서도 관찰된 바 있다. Kim 등⁸은 호중구-림프구 비율(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)이 높을수록 NK 세포 활성도가 저하됨을 보고하였고, Lee 등⁹은 대규모 단면 연구에서 백혈구 수 증가가 NK 세포 활성도 저하와 연관됨을 확인하였다. Cho 등¹⁰ 역시 건강검진 코호트에서 호중구-림프구 비율(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), 혈소판-림프구 비율(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), 단핵구-림프구 비율(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR), 전신면역염증지수(systemic immune-inflammation index, SII), 전신염증반응지수(systemic inflammation response index, SIRI) 등 혈구검사 기반 염증 지표와 NK 세포 활성도 간의 연관성을 제시하였다. 본 연구는 이러한 선행 연구들과 일관된 결과를 보였으며,

복부비만이 백혈구 수와 NK 세포 활성도 간의 연관성을 변화시키는 요인으로 작용할 수 있음을 새롭게 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 한편, RCS 분석에서 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성은 정상 범위 내에서도 연속적으로 증가하는 양상을 보였으며(P-nonlinear = 0.689), 이는 백혈구 수치가 정상 범위 안에 있더라도 상대적으로 높은 수준에서 NK 세포 활성 저하 위험이 증가할 수 있음을 보여준다.

백혈구 증가와 NK 세포 기능 저하 간의 연관성에 관한 생물학적 기전으로는 호중구와 NK 세포 간의 상호작용이 제시된다. 호중구는 NK 세포의 활성화 수용체를 하향 조절하고, 반응성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 및 아르기나아제-1 (arginase-1) 분비를 통해 NK 세포의 IFN- γ 생산을 억제하는 것으로 알려져 있다.^{24,25} 또한 NK 세포의 지속적인 활성화는 기능적 소진으로 이어져 활성화 수용체 발현이 감소할 수 있다.²⁶ 본 연구에서 복부비만군의 절대 호중구 수가 비복부비만군에 비해 유의하게 높았던 점은 이러한 기전적 연관성에 부합하는 결과로 볼 수 있다.

한편 복부비만은 이러한 면역학적 변화가 나타나는 환경에 영향을 미칠 수 있다. 본 연구에서 복부비만군은 절대 호중구 수와 염증 및 대사 위험 지표가 전반적으로 높았음에도 불구하고, 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성은 비복부비만군에 비해 상대적으로 작게 나타났다. 이는 복부비만에서의 만성 저등급 염증 상태와 관련이 있을 가능성이 있다. 내장지방 조직은 항염증성 아디포넥틴의 분비를 감소시키는 동시에, 렙틴과 같은 친염증성 아디포카인과 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6) 등 염증성 사이토카인의 분비를 증가시킨다.¹⁵ 렙틴은 NK 세포의 활성화 수용체인 NKG2D 및 NKp46의 발현을 감소시키고 IFN- γ 분비를 억제하며 세포독성을 저하시키는 것으로 보고되어 있다.^{15,27} 또한 비만에서는 세포독성을 주로 담당하는 CD56dim NK 세포의 NK-G2D 및 CD69 발현이 감소하는 등 표현형 변화가 관찰되며,²⁸ 비만 환경에서 과산화소체 증식체-활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 신호 활성화에 의한 NK 세포 내 지질 축

적이 유도되어 라파마이신 표적 단백질(mammalian target of rapamycin, mTOR) 매개 해당과정을 억제함으로써 NK 세포 기능을 마비시킬 수 있다.¹⁷

한편 내장지방 조직에서는 비만 상태에서 NK 세포의 직접적인 축적이 증가하며, 이렇게 축적된 NK 세포는 종양괴사인자- α 생산을 통해 대식세포의 염증성 극성화를 촉진하고 인슐린 저항성을 악화시키는 것이 보고된 바 있다.²⁹ 이처럼 복부비만에서 NK 세포는 말초혈액과 내장지방 조직 모두에서 기능적, 표현형적 변화를 겪으며, 만성 염증 환경에 지속적으로 노출됨으로써 기저 수준에서 이미 기능이 상당 부분 억제된 상태에 있을 수 있다.

Lynch 등¹⁸에 따르면, 대사적으로 건강한 비만 집단에서는 NK 세포 수가 상대적으로 보존되며, 단순 체중 증가보다 대사 이상 동반 여부가 NK 세포 기능에 더 중요한 결정 요인일 수 있음을 제시하였다. 본 연구의 복부비만군은 표 1에서와 같이 대사 지표가 전반적으로 불량하였으나, 두 군 간 NK 세포 활성도의 절대적 수준에는 유의한 차이가 없었으며($P = 0.301$), 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성은 복부비만 여부에 따라 다르게 나타났다. 이는 복부비만군에서 NK 세포가 기저 상태에서 이미 만성 염증 환경에 노출되어 기능이 상당 수준 억제되어 있었기 때문에 백혈구 수가 추가적으로 증가하더라도 그 영향이 상대적으로 적게 나타났을 수 있다.^{15,17,27-29} 반면 비복부비만군에서는 기저 염증 수준이 낮아, 백혈구 수 증가에 따른 NK 세포 기능 변화가 더 뚜렷하게 나타났을 가능성이 있다. 이러한 결과는 복부비만 여부에 따라 백혈구 수와 NK 세포 기능 간의 연관성이 다르게 나타날 수 있음을 제시한다.

BMI 기준 층화 분석에서는 이러한 상호작용이 관찰되지 않았다는 점(P for interaction = 0.496)은 복부비만의 특이성을 뒷받침한다. BMI는 체중을 기반으로 한 지표로 체지방 분포를 충분히 반영하지 못하는 한계가 있는 반면, 허리둘레는 복부 내장지방 축적을 보다 잘 반영하는 지표로서 BMI보다 심혈관 위험 및 대사 이상과 더 강한 연관성을 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 본 연구 결과는 BMI보다 허리둘레 기반 복부비만 지표가 면역 기능과 염증 지표 간의 관계를 보다 잘 반영하는 지표일 가능성을 제시한다.

본 연구에서 사용한 NK Vue[®] Kit는 전혈에서 NK 세포가 IL-2 자극에 반응하여 분비하는 IFN- γ 의 양을 측정함으로써 기능적 활성도를 평가하는 방법으로,^{6,7} 유세포 분석 기반 NK 세포 수 측정과 달리 세포의 기능적 반응성을 직접 반영한다는 점에서 임상적 의의가 있다. 특히 암 발생 위험 예측 및 예후 평가, 면역 노화 평가 등 다양한 임상 상황에서 그 유용성이 제안되고 있다.³⁻⁵ 다만 NK 세포 활성도는 신체 상태, 수면, 스트레스, 최근 감염 등 다양한 전처리 요인에 의해 영향을 받을 수 있어,⁸ 단일 시점 측정 결과의 해석에 주의가 필요하다. 또한 신체 활동 부족, 흡연, 낮은 근육량도 NK 세포 활성도 저하와 연관되는 것으로 보

고되어 있으며,³⁰⁻³² 연령 및 환경적 요인 역시 NK 세포 기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.³³ 본 연구에서는 혈액검사 및 계측 지표는 체계적으로 수집되었으나, 흡연, 음주, 신체활동, 식이습관 등 생활습관 관련 정보는 건강검진 수집 항목에 포함되지 않거나 일관된 형태로 확보되지 않아 분석에 포함하기 어려웠다. 이러한 변수들은 선행 연구에서 백혈구 수 및 NK 세포 활성도 모두에 영향을 미치는 것으로 보고된 잠재적 교란 요인으로, 잔여 교란의 가능성을 완전히 배제하기 어렵다. 향후 생활습관 정보를 체계적으로 수집한 전향적 연구를 통해 보다 정밀한 분석이 필요하다.

한편 백혈구 수와 NK 세포 활성도 간의 연관성은 만성 염증과 암 발생을 연결하는 더 넓은 면역-염증 기전의 맥락에서도 이해될 수 있으며,^{34,35} 이에 대한 추가 연구가 필요하다. 본 연구 결과는 복부비만이 없는 경우, 일상적인 혈액 검사에서 확인할 수 있는 백혈구 수가 NK 세포 활성 저하와 연관된 유용한 지표로 활용될 수 있는 가능성을 시사한다. 특히 백혈구 수가 정상 범위 내에 있더라도 사분위수 기준 상위 수준(Q3 이상, 5,530/ μ L 초과)에서 NK 세포 활성 저하 위험이 높은 경향이 관찰되었으며, 정상 범위 내 상대적 수준도 면역 기능 평가에 참고될 수 있을 것으로 생각된다. 반면 복부비만이 있는 경우에는 만성 염증 환경으로 인해 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성이 상대적으로 약하게 나타났으므로, 백혈구 수만으로 면역 기능을 평가하기보다 복부비만 자체의 적극적인 관리와 함께 필요 시 직접적인 면역 기능 검사를 고려하는 것이 도움이 될 수 있다. 복부비만 개선이 만성 염증 지표 및 NK 세포 기능에 미치는 영향을 평가한 전향적 중재 연구가 추가로 필요하다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 단면 연구 설계로 인해 백혈구 수 증가와 NK 세포 활성 저하 간의 시간적 선후 관계 및 인과 관계를 직접 규명하기 어렵다. 백혈구 상승이 NK 세포 기능 저하를 유발하는지, 혹은 NK 세포 기능 저하로 인한 면역 결핍 상태가 백혈구 변화를 초래하는지 여부는 본 연구 설계만으로는 판단할 수 없다. 둘째, 단일 기관(용인세브란스병원 건강증진센터)의 건강검진 수진자를 대상으로 하여 결과의 외적 타당성에 한계가 있을 수 있다. 건강검진 수진자는 일반 인구에 비해 건강 관심이 높고 사회경제적 특성이 편향될 수 있어, 다양한 기관 및 인구집단을 대상으로 한 추가 검증이 필요하다. 셋째, NK 세포 활성도의 이진 분류(500 pg/mL 기준)는 선행 연구에 근거하였으나,^{9,10,21} 단일 절단값을 이용한 이분화는 NK 세포 활성도의 연속적인 변화를 충분히 반영하지 못할 수 있으며, 연속 변수로서의 NK 세포 활성도를 결과 변수로 사용한 보완 분석이 추가로 필요하다. 넷째, 흡연, 음주, 신체활동, 수면, 스테로이드, 면역억제제 등의 약물 사용 여부, 혈당 조절 상태 등 백혈구 수 및 NK 세포 활성도 모두에 영향을 미칠 수 있는 주요 교란 변수들을 회귀모델에서 충분히 보정하지 못하였다.^{30-33,36,37} 본 연구는 건강검진 데이터를 기반으로 하여 혈액검

사 및 계측 지표는 체계적으로 수집되었으나, 생활습관 관련 설문 정보와 약물 복용력 등은 건강검진 수집항목에 포함되지 않거나 일관된 형태로 확보되지 않아 분석에 포함하기 어려웠으며, 잔여 교란(residual confounding)의 가능성을 완전히 배제하기 어렵다. 또한 악성종양, 자가면역질환, 면역억제제 사용 등은 NK 세포 활성도에 직접적인 영향을 미칠 수 있으나,^{2,38,39} 건강검진 수진자는 일반적으로 중증 질환이 없는 비교적 건강한 집단으로 구성되는 특성상 이러한 요인의 영향이 제한적이었을 것으로 판단된다. 향후 생활습관 정보와 임상 정보를 체계적으로 수집한 전향적 연구를 통해 보다 정밀한 분석이 필요하다. 다섯째, 본 연구에서는 호중구 수 및 분율 데이터는 확보되었으나, 림프구·단핵구 등 나머지 백혈구 분획(CBC differential) 정보는 포함되지 않아 개별 백혈구 구성 성분이 NK 세포 활성도에 미치는 독립적 영향을 충분히 평가하기 어려웠다. 특히 총 백혈구 수와 NK 세포 활성도 간의 연관성이 특정 백혈구 분획, 특히 호중구 증가에 의해 주로 반영되었을 가능성을 배제하기 어렵다. 향후 전체 백혈구 분획 자료를 포함한 연구를 통해 각 백혈구 아형과 NK 세포 활성도 간의 관계를 보다 정밀하게 분석할 필요가 있다.

결론적으로, 본 연구는 건강검진 코호트에서 백혈구 수 증가가 NK 세포 활성 저하와 독립적인 연관성을 보이며, 이러한 관계가 복부비만 여부에 따라 달라질 수 있음을 시사하였다. 특히 백혈구 수와 NK 세포 활성 저하 간의 연관성은 복부비만이 없는 군에서 더욱 뚜렷하게 나타났다. 백혈구 수는 일상적인 혈액검사를 통해 쉽게 측정할 수 있는 지표로서, 특히 비복부비만군에서 면역기능 저하를 조기에 선별하고 감시하기 위한 유용한 임상적 지표로 활용될 가능성이 있다. 향후 전향적 코호트 연구와 복부비만 개선을 위한 중재 연구를 통해 이러한 연관성의 인과적 의미를 규명하고, 실제 임상 적용 가능성을 추가로 검증할 필요가 있다.

이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

생성형 AI 및 AI 기반 도구 사용에 대한 선언

본 연구의 준비 과정에서 저자들은 Claude (Anthropic, Claude Sonnet 4.6), ChatGPT (OpenAI, GPT-5.3)를 이용하여 한국어 원고의 문장 교정, 어휘 개선 및 가독성 향상을 수행하였음. 저자들은 AI

도구의 결과물을 면밀히 검토하였으며, 최종 원고 내용에 대한 모든 책임을 질 것임.

ORCID

Jooheun Kim <https://orcid.org/0009-0008-1944-6359>
 Ji-Won Lee <https://orcid.org/0000-0002-2666-4249>
 Yaeji Lee <https://orcid.org/0000-0002-1411-1938>
 Yu-Jin Kwon <https://orcid.org/0000-0002-9021-3856>

부 록

부록은 이 사이트에서 확인할 수 있음 <https://doi.org/10.23137/AOM26.05.OA0002>.

참고문헌

1. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008;9:503-10.
2. Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol* 2018;18:671-88.
3. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 2000;356:1795-9.
4. Lee J, Park KH, Ryu JH, et al. Natural killer cell activity for IFN-gamma production as a supportive diagnostic marker for gastric cancer. *Oncotarget* 2017;8:70431-40.
5. Takeuchi H, Maehara Y, Tokunaga E, Koga T, Takeji Y, Sugimachi K. Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:574-8.
6. Lee SB, Cha J, Kim IK, et al. A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;445:584-90.
7. Nederby L, Jakobsen A, Hokland M, Hansen TF. Quantification of NK cell activity using whole blood: methodological aspects of a new test. *J Immunol Methods* 2018;458:21-5.
8. Kim BR, Chun S, Cho D, Kim KH. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and natural killer cell activity revealed by measurement of interferon-gamma levels in a healthy population. *J Clin Lab Anal* 2019;33:e22640.
9. Lee YK, Haam JH, Cho SH, Kim YS. Cross-sectional and time-

- dependent analyses on inflammatory markers following natural killer cell activity. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:448.
10. Cho AR, Oh H, Suh E, et al. Association between complete blood cell count (CBC)-derived inflammatory markers and natural killer cell activity: a cross-sectional study. *J Inflamm Res* 2026;19:557260.
 11. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:500-8.
 12. Margolis KL, Rodabough RJ, Thomson CA, Lopez AM, McTiernan A. Prospective study of leukocyte count as a predictor of incident breast, colorectal, endometrial, and lung cancer and mortality in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2007;167:1837-44.
 13. Huang ZS, Chien KL, Yang CY, Tsai KS, Wang CH. Peripheral differential leukocyte counts in humans vary with hyperlipidemia, smoking, and body mass index. *Lipids* 2001;36:237-45.
 14. Jung CH, Lee WY, Kim BY, et al. The risk of metabolic syndrome according to the white blood cell count in apparently healthy Korean adults. *Yonsei Med J* 2013;54:615-20.
 15. Bähr I, Spielmann J, Quandt D, Kielstein H. Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer. *Front Immunol* 2020;11:245.
 16. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013;2013:139239.
 17. Michelet X, Dyck L, Hogan A, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol* 2018;19:1330-40.
 18. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:601-5.
 19. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:379-84.
 20. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
 21. Oh S, Chun S, Hwang S, et al. Vitamin D and exercise are major determinants of natural killer cell activity, which is age- and gender-specific. *Front Immunol* 2021;12:594356.
 22. Brookes ST, Whitely E, Egger M, Smith GD, Mulheran PA, Peters TJ. Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses: power and sample size for the interaction test. *J Clin Epidemiol* 2004;57:229-36.
 23. Steffen BT, Thanassoulis G, Duprez D, et al. Race-based differences in lipoprotein(a)-associated risk of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:523-9.
 24. Costantini C, Cassatella MA. The defensive alliance between neutrophils and NK cells as a novel arm of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2011;89:221-33.
 25. Palano MT, Gallazzi M, Cucchiara M, et al. Neutrophil and natural killer cell interactions in cancers: dangerous liaisons instructing immunosuppression and angiogenesis. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1488.
 26. Jia H, Yang H, Xiong H, Luo KQ. NK cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2023;14:1303605.
 27. Bähr I, Goritz V, Doberstein H, et al. Diet-induced obesity is associated with an impaired NK cell function and an increased colon cancer incidence. *J Nutr Metab* 2017;2017:4297025.
 28. Bähr I, Jahn J, Zipprich A, Pahlow I, Spielmann J, Kielstein H. Impaired natural killer cell subset phenotypes in human obesity. *Immunol Res* 2018;66:234-44.
 29. Wouters K, Kusters YHAM, Bijnen M, et al. NK cells in human visceral adipose tissue contribute to obesity-associated insulin resistance through low-grade inflammation. *Clin Transl Med* 2020;10:e192.
 30. Cho AR, Suh E, Oh H, Cho BH, Gil M, Lee YK. Low muscle and high fat percentages are associated with low natural killer cell activity: a cross-sectional study. *Int J Mol Sci* 2023;24:12505.
 31. Jung YS, Park JH, Park DI, Sohn CI, Lee JM, Kim TI. Physical inactivity and unhealthy metabolic status are associated with decreased natural killer cell activity. *Yonsei Med J* 2018;59:554-62.
 32. Jung YS, Park JH, Park DI, Sohn CI, Lee JM, Kim TI. Impact of smoking on human natural killer cell activity: a large cohort study. *J Cancer Prev* 2020;25:13-20.
 33. Nakachi K, Imai K. Environmental and physiological influences on human natural killer cell activity in relation to good health practices. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:798-805.
 34. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-99.
 35. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-44.
 36. Irwin M, Mascovich A, Gillin JC, Willoughby R, Pike J, Smith TL. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. *Psychosom Med* 1994;56:493-8.
 37. Villageliu DN, Cunningham KC, Smith DR, et al. Natural killer cell effector function is critical for host defense against alcohol-associated bacterial pneumonia. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2024;10:79.
 38. Vitale C, Chiossone L, Cantoni C, et al. The corticosteroid-

induced inhibitory effect on NK cell function reflects down-regulation and/or dysfunction of triggering receptors involved in natural cytotoxicity. *Eur J Immunol* 2004;34:3028–38.

39. Yang Y, Day J, Souza-Fonseca Guimaraes F, Wicks IP, Louis C. Natural killer cells in inflammatory autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology* 2021;10:e1250.