스트레스와 면역과의 관계

국립수산과학원 병리연구과 한현자 연구사

-스트레스란?

스트레스(Stress)란 외부자극에 적응하기 위한 생체 반응으로, 스트레스는 이러한 외부의 자극에서 새로운 상황으로 적응하여 안전한 상태를 유지하기 위한 생물체의 방어기제라고 할 수 있다. 또 1920년대 미국의 생리학자 캐논은 스트레스를 항상성(homeostasis)과 연관하여 스트레스는 "항상성을 파괴하는 상태를 스트레스의 위험수준"이라고 정의하였다. 이렇듯 모든 생물은 환경으로부터 자신의 몸을 보호하여, 일정하게 유지하려는 항상성을 가지며, 스트레스는 이러한 항상성 파괴의 요소 중 하나이다.

스트레사(stressor) 스트레스를 일으키는 원인이 되는 모든 요소로, 스트레스는 스트레사라는 동물체에 유해한 작용요인을 일으키는 비특이적인 생물학적 긴장상태를 나타내는 현상을 의미한다. 스트레사의 종류는 다양해서, 생물적(세균, 피로, 굶주림 등), 물리적(한랭, 타격), 화학적(약품 등) 정신적(감동, 초조 등), 사회적(소음, 과밀 등) 현상을 들 수 있다. 이러한 불유쾌한 것을 모두 스트레사라 하며, 개인(동물 개체)에 따라 차이가 있으며 개체에 따라서는 유쾌한 일일 수도 있는 반면에 다른 개체에는 스트레스가 될 수도 있는 것이다.

스트레스로 인하여 생체에 대한 변화가 나타나는 것을 **일반 적응 증후군**(General Adaptation Syndrome; GAS)라 하며, 이러한 반응은 스트레사의 종류에는 관계 없이 동일하게 일어난다. 이러한 반응의 중심 역할을 하는 것이 부신피질이며, 이 증후군은 다음의 세 시기로 나누어 진다. 1) **경고반응**-생체가 스트레스 자극에 대하여 방어기구를 동원하는 호소가 신체적 표현을 가진 것으로 초기의 충격상과 이에 이어지는 항 충격상으로 나누어진다. 충격상에서는 체온·혈압의 저하, 모세혈관이나 세포막으로 침과성 저하, 백혈구 감소 등이 일어난다. 항충격 상에 들어가면 상기한 것과 거의 반대의 변화가 일어나 체온 상승, 혈압 상승, 근긴장 증대, 모세관·세포막의 투과성 항진 등이 일어난다. 2) **저항기**-적응을 위한 태세가 갖추어지고 그 스트레스에 대한 저항이 강해져서 일단 안정을 볼 수 있는 시기이며 부신피질이 최대로 비대해져, 호르몬 분비 활동도 왕성하다. 3) **피비기**- 강한 스트레스 자극이 길게 계속되면 적응 태세를 유지 할 수 없게 되어서 파탄이 일어나 경고 반응의 충격상에서 볼 수 있는 것과 같은 체온·혈압의 강하 등의 일어나 부신피질 기능은 저하하고 결국 사망하기에 이른다.

- 왜 스트레스와 면역력이 연관성이 있는가?

스트레스가 건강에 나쁘다는 사실은 모두 알고 있지만, 어떻게 건강에 좋지 않은 영향을 미치는지는 잘 알지 못하는 것이 사실이다. 이번 글에서는 건강에 필수적인 면역체계와의 관련성을 지어 알아보고자 한다.

일반적으로 스트레스를 받으면 감염에 대한 취약성이 증가되어 병이 들게 되는데, 이는 스트레스를 받음으로 인하여 질병과 싸우는 면역체계에 영향을 끼쳐서 외부의 세균, 바이러스 등의 병원체로부터 감염되기 쉽게 되기 때문이다. 실제로 스트레스 받은 사람을 감기에 잘 걸리고, 잇몸염증과 치주염 등이 악화되는 등 다양한 병적 증상을 나타낸다. 그러나 몇몇 보고에서는 짧은 기간의 스트레스는 오히려 건강에 좋다는 보고도 있다. 스트레스는 크게 3가지 신경계, 내분기계, 면역계가 연계된 반응으로 그림 1과 같이 짧은 기간 동안 스트레스를 받을 때에는 catecholamines(카테콜아민) 등의 호르몬(hormones)에 특히 백혈구의 이동이 활성화되고, T-helper cell 1(Th1)의 반응을 증가 초기면역 반응을 활성화 시켜 건강에 이롭지만, 스트레스 요인에 장기적으로 노출되면 Cortisol(콜티졸)의 장기간 방출로 초기면역 반응을 억제하고, 백혈구 분화가 억제되는 등 면역 반응을 억제한다.

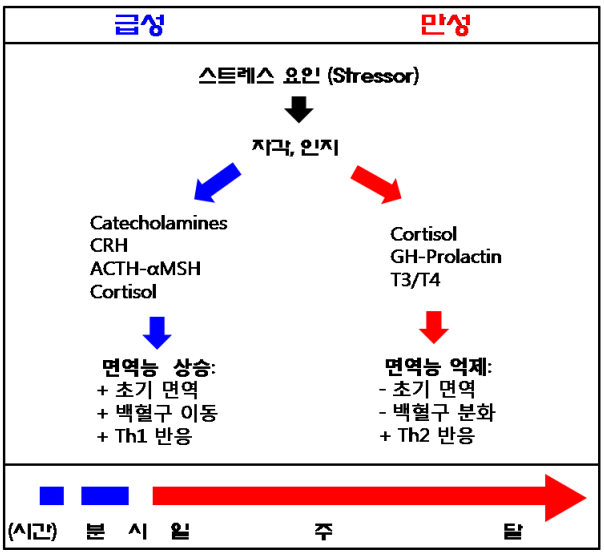

그림 1. 스트레스와 면역반응- 급성 및 만성 스트레스와 관련하여 호르몬 및 면역기전

- 양식어류의 스트레스는 면역력이 떨어뜨리는데 얼마나 큰 영향을 미치는가?

보통 자연상태에서 어류는 자유로이 유영하면서 먹이를 섭취하고, 자신이 가장 좋아하는 환경 조건을 따라서 이동하며 살아가지만, 양식 어류는 좁은 공간에 밀폐되어 사육되며, 이동할 수 없으므로 항상 스트레스 상태에 있다고 할 수 있다. 이러한 양식 어류의 스트레스는 질병으로 인한 폐사에 있어서 중요한 요소이며, 어류의 면역력 저하에 직접적인 요인이다. 실제로 많은 어류 병원체는 계속적으로 어류를 비롯한 사육수, 저질, 등에 존재하며, 어류가 서식하고 있는 환경에는 수많은 병원체가 공존하고 있다. 그러나 수중에 병원체가 있어도 어류가 지니는 면역력에 따라 질병이 발병되는 것과 발병되지 않는 것이 생기는 것이다. 질병이 발생되는 데는 환경의 악화와 어체의 저항력 감소가 원인이 된다. 이것은 어류가 스트레스를 받음으로써 어체의 면역력이 저하되기 때문이다.

양식어류에서 스트레스 요인, 스트레사는 크게 3가지로 **화학적 스트레사**(수질오염, 수온변화, 염분, 용존 산소 부족 등), **물리적인 스트레사**(선별, 수송, 운반 등) 및 **정신적, 사회적 스트레사**(소리, 포식자 유무, 밀식) 등으로 나눌 수 있다.

실제로 어류가 스트레스나 외부의 상처를 입게 되면 이에 대응하기 위한 반응이 어체 내에서 연쇄적으로 일어나게 되는데, 뇌의 시상하부에서 뇌하수체로 corticotrophin releasing hormone(CRH)을 분비하고, 이를 받은 뇌하수체에서는 다시 부신피질로 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)을 분비하여, 내분비기관인 좌우 신장의 접합부에 있는 부신(adrenal gland)로부터 cortisol 호르몬 분비가 증가된다. 이러한 반응을 스트레스에 관한 초기반응 혹은 1차 반응이라고 한다. 분비된 cortisol은 glucocorticoid 호르몬의 일종으로 혈액을 통하여 어류의 간으로부터 글리코겐(glycogen)을 분비하게 하여 glucose가 방출, 혈당량이 증가하며, 이러한 glucose를 에너지원으로 사용하여 스트레스 상황에 대처하게 한다(2차반응). 그러나 이러한 호르몬 과다분비는 어체 내에 미네랄 대사가 변화로 인하여 어류의 삼투조절에 이상이 발생하며, 담수어 경우 환경으로부터 물이 체내로 유입, 해산어의 경우 환경으로부터 물이 빠져나가게 된다. 이러한 삼투압 조절 이상을 조절하기 위해서 어류는 더 많은 에너지를 사용하게 되며, 이로 인하여 호흡 증가, 혈압이 상승이 유발된다. 이러한 스트레스 요인들에 의한 어류의 생리 기능의 변화는 어류의 면역 기능까지 저하시켜 기생충, 세균, 바이러스와 같은 병원체의 감염을 유도한다(3차 반응).

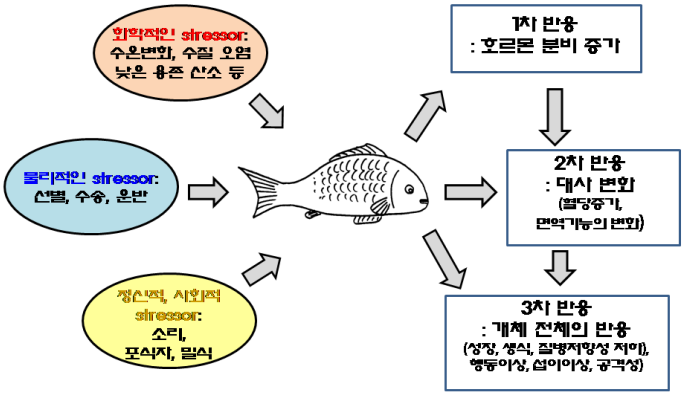

그림 2. 어류 스트레사의 종류 및 단계적 스트레스 반응

그러면 실제 어류의 면역의 중요한 요소인 점액(mucus), 비늘과 피부(scales and skin), 염증(inflammation), 항체 생성에 스트레스가 미치는 영향에 대해서 알아보자.

스트레스와 점액

점액(mucus)은 환경 속에 있는 병원체가 어체 내로 들어오는 것을 막은 물리적 장벽이며, 병원체의 침입을 막을 수 있는 효소(lysozyme 등)나 항체(antibody) 등을 포함하고 있어 화학적 장벽이기도 하다. 점액은 수류의 흐름에서 어체를 이동에 윤활류 역할을 하며, 삼투조절에 있어서도 중요한 역할을 한다. 어류를 선별, 수송할 때 체표의 상처가 많이 생기는 물리적인 스트레사와, 사육수의 수질 저하나, 특정한 화합물(약제)가 화학적인 스트레사로 인하여 어류의 점액 손상이 발생하여, 감염으로부터 몸을 보호하기 힘들어진다. 점액 손상은 점액의 화학적인 보호기능을 저하시킬 뿐만 아니라 삼투조절의 어려움을 유발한다. 유영에 있어서의 윤활제 역할을 하는 점액이 고갈되었을 때는 더 많은 유영에 더 많은 에너지가 소모되게 된다.

스트레스와 비들 및 피부

비늘(scales)과 피부(skin)는 물리적인 장벽으로 어류를 보호하는 기능을 한다. 비늘과 피부는 일반적으로 선별이나 수송 시, 수조의 거친 표면, 밀식이나 생식활동 등의 물리적 스트레사에 의해 상처를 받는다. 비늘이 탈락되거나, 아가미, 피부, 지느러미의 손상은 병원체에 대한 감수성이 높아져 질병 발생의 우려가 있다. 비늘이나 피부에 손상을 입은 담수어는 삼투압 조절이 잘되지 않아 물이 어체 내로 유입되며, 해산어의 경우 물이 어체 내로 유출되는 삼투조절의 어려움도 유발된다.

스트레스와 염증 반응

염증(inflammation)은 세균, 바이러스, 기생충 혹은 독소와 같은 외래 단백질이 체내로 유입되면 일어나는 초기 면역반응이다. 염증은 부종, 발적, 기능 저하 등을 유발하며, 1차적으로 체내에 들어온 침입자에 대한 방어 역할을 한다. 스트레스는 호르몬의 변화를 야기하여, 이러한 염증 반응의 감소를 유발한다. 온도 스트레스, 특히 저수온 스트레스는 면역계 활성을 완전히 저해하고, 병원체의 침입에 대한 방어력을 없애게 한다. 지나치게 높은 온도는 어류의 감염에 대한 저항성을 낮추며, 높은 수온은 몇 가지 병원체를 급격하게 증식 시키기도 좋다. 높은 온도는 사육수의 용존 산소의 보유 능력은 낮추고, 어류의 산도 대사율을 높여 결국에 산소 부족으로 어류는 죽게 된다.

스트레스와 항체(antibodies) 생성

염증과 같은 비특이적인 면역 반응과는 달리, 항체는 특이적인 면역 반응이자 체액성 면역 반응으로, 특정한 외래 단백질 혹은 병원체에 대항한다. 어류는 첫 번째로 병원체에 노출 혹은 감염되면 항체가 생성되는데, 차후에 다시 동일한 병원체 감염되면 항체를 빠르게 생성하여 병원체로부터 어체를 보호한다. 치어의 경우 성어에 비해서 질병으로부터 대항하는 항체를 가지고 있지 않

아 환경으로부터의 병원체에 감수성이 높다. 그러나 스트레스는 항체를 생산하는 능력을 저하시키는데, 특히 갑작스런 수온 등의 온도 스트레스는 어류로부터 항체 생성능을 급격하게 저하시킨다. 계속되는 스트레스는 면역력을 저하시키고, 질병을 유발하는 병원체로부터 감염의 기회를 증가시킨다.

스트레스로 인한 어류 면역력 변화 증거

스트레스에 의한 어류 면역력 저하 및 질병 감수성의 증가에 관한 다양한 연구가 이루어지고 있어 몇 가지 소개하고자 한다.

실험적으로 농어의 사육 수온 급격하게 변화시키면, 온도 스트레스로 인하여 혈장의 cortisol 수치가 증가하는 것으로 나타났다. 또 체내의 삼투 변화, 체중 변화가 확인되었다. 특히 노다바이러스(nodavirus)에 감염시험 결과 대조구 보다 높은 폐사를 나타내었으며, 바이러스에 대한 항체 생성능 또한 감소 하였다. 또, 농어를 오랜 기간 밀식시켜 사육한 결과, 백혈구가 병원체를 탐식능을 chemiluminescence로 측정한 결과 탐식능이 억제되어 어체 내로 들어온 병원체를 제거하지 못하는 것으로 나타났다. 참돔에 반복적인 핸들링(handing) 스트레스를 주면 3일 후에 병원체를 용해시키는 혈청의 보체활성이 감소 하였고, 병원세균의 세포벽을 녹여 병원체로부터 숙주를 방어하는 효소인 라이소자임(lysozyme) 양이 감소 하였다. 또 이러한 비특이적인 면역뿐만 아니라 특정병원체에 대한 항체 생성 수준도 감소하여, 참돔의 비특이적, 특이적인 면역 모두를 저하시키는 것으로 나타났다. 실제로 스트레스에 의한 특이적인 면역의 저하는 백신 효능에 감소에도 영향을 미치는 것으로 나타났다. 무지개 송어에 백신을 주사한 후의 스트레스를 주게 되면 순환하는 B-임파구(B-lymphocyte; 항체 생성 세포)를 수를 감소 시켰으며, 백신을 한 후에 항체 생성을 감소 시키는 것을 나타나 감염 시험을 했을 때 백신 효과를 보지 못하였다. 또, 이러한 스트레스는 잘못된 양식 관리 문제뿐만 아니라, 환경오염이나 영양실조에 의해서도 면역 억제가 유도되는 것을 나타났다. 예를 들어 vitamin E, 불포화지방산이 결핍된 사료를 투여할 경우에 보체 용혈능이 낮아졌으며, cortisol 수치가 증가하였다. 이와 유사하게 환경오염과 산소 부족은 세포괴사까지 유발하였다. 이처럼 다양한 연구 결과를 토대로 하여 보았을 때 스트레스는 어체의 항상성을 파괴하고, 면역능을 억제하여 질병에 대한 감수성 증가 시켜 폐사를 유발하기도 하였다.

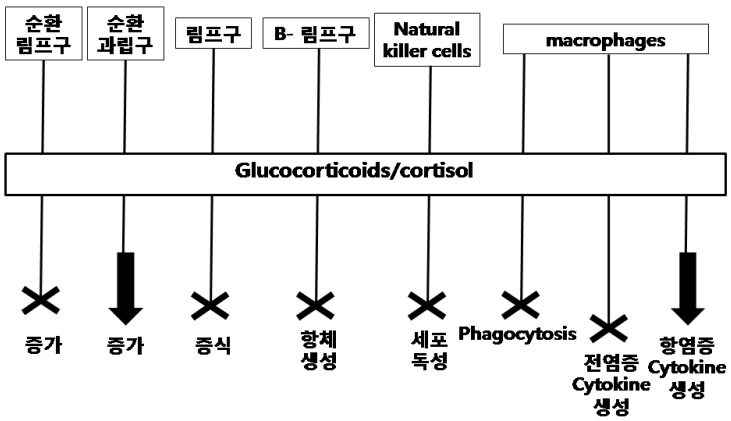

그림 3. 어류 세포성 면역반응에서의 cortisol의 효과
X 는 해당 면역 반응을 억제; ↓는 해당 면역 반응을 증가

그림 3에서 보는 것과 같이 스트레스 시에 증가하는 호르몬인 glucocorticoids와 cortisol의 증가는 어류의 세포성 면역에 영향을 미치는데, 순환하는 임파구(lymphocytes)의 수의 증가와 증식을 막고, B-임파구(B-lymphocytes)의 생성을 억제하여 항체 생성을 막는다. 외부에 병원체나 이물질이 어체 내로 들어 왔을 때 탐식하여 제거하는 기능을 가지는 자연살해세포(natural killer

cells)및 대식세포(macrophages)의 기능을 저하시켜 병원체를 제거 할 수 없게 된다.

스트레스 줄이는 양식 방법이 어류질병 예방의 지름길

현재까지 어류의 특정질병의 진단법 및 치료법 대한 연구가 다양한 방법으로 이루어지고 있으나, 질병은 한번 발생하면 그 치료가 어려워 질병이 발생하기 전에 예방하는 것이 가장 좋은 방법이다. 실제로 가장 좋은 질병을 컨트롤하는 방법은 좋은 양식 기술의 개발과 관리를 통하여 질병 피해를 최소하는 것이라 하겠다. 그렇다면 좋은 양식 방법 이란 무엇일까?

좋은 양식 방법은 **좋은 수질을 유지하고, 어류를 선별이나 수송하는 동안 상처나 스트레스에 노출되지 않게 하며, 좋은 영양과, 위생적인 관리로 어류의 스트레스를 줄이는 것이 질병을 예방할 수 있는 지름길** 이라고 하겠다.

다음은 실제적으로 양식자가 어류 스트레스 줄일 수 있는 방법에 관하여 소개하고자 한다.

어류의 스트레스 줄이는 양식방법

수질 관리

① 어류를 수용량 이상으로 밀식 금지
② 계속적인 수질 모니터링
③ 용존 산소를 5mg/L 이상으로 유지
※ 어류의 최적 산소 요구량 이하의 용존 산소는 어류의 갑작스런 폐사를 유발하지는 않지만, 어류의 스트레스로 작용하여 지속적인 폐사 유발
④ 유기물 및 질소폐기물(암모니아, 아질산염), 이산화탄소, 황화수소의 축척을 방지
⑤ 어종에 따라서 pH, 알칼리도, 온도를 적절하게 유지

어류의 이동 및 수송 방법 개선

① 물리적인 상해 및 스트레스를 최소화 하는 방법의 포획방법 사용
② 가능하다면 마디가 있는 그물망 보다는 촘촘한 그물망을 사용하여 어류의 비늘 손상 및 피부 상해를 줄임
③ 이동 및 수송하고자 하는 양식 생물을 가장 중요하게 생각하면 빠르게 조심스럽게 작업
④ 양식생물을 물에서 들어올리는 시간을 최소화 하고, 가능한 빨리 이동
⑤ 출하 및 수송 시에 양식생물은 가장 스트레스를 많이 받고 질병에 감수성이 높음
⑥ 이동과 축양 탱크는 양식 생물이 자유롭게 이동 가능하도록 넓고, 뾰족한 모서리가 없어야 함
⑦ 출하, 이동 시에 어류 적절한 수온을 유지
⑧ 스트레스 받은 어류의 빠른 회복을 위해서는 고농도의 산소가 효과적 임
⑨ 수송 시에 적당한 염분(0.3~1.0 %)을 삼투 스트레스를 최소와 할 수 있음
⑩ 수온의 상승을 막기 위하여 수송 중에 얼음을 사용하는 것은 물에 용존 산소의 보존율을 높일 뿐만 아니라 어류의 산소 대사율의 증가를 막고, 어류의 산소 요구량을 줄일 수 있음

영양상태

① 어종에 따른 적절한 영양요구량에 맞추어 높은 질의 먹이를 공급
② 올바른 사료급이율이 중요 (과식 혹은 절식 주의)
③ 사료는 손상을 막기 위해서 낮고 서늘한 곳에 보관 (냉장고가 가장 이상적임)

위생

① 계속적인 어류 폐사가 있는 사육 수조에 새로운 어류입식 금지, 병증을 보이는 어류와 격리, 폐사어 발생시에는 병성감정기관이나 질병관리원에 진단 의뢰
② 폐사어가 발견되면 빨리 양식 수조 밖으로 제거 처리
③ 양어기구, 못, 탱크 등을 위생기준에 맞게 청소, 소독 컨테이너, 탱크, 기구 소독

참고문헌

Bowden, T.J. (2008) Modulation of the immune system of fish by their environment Fish and shellfish immunology, 25, 373-383.

Tort, L. (2011) Stress and immune modulation in fish Developmental and comparative immunology, 35, 1366-1375.

※본 내용은 아쿠아인포에 게재한 내용입니다.