

어류 빈혈에 관한 병리학적 고찰

허민도[†] · 송나영 · 이무근
부경대학교 수산생명의학과

Pathological Discussion of Anemia in Fish

Min Do Huh[†], Na Young Song and Mu Kun Lee

Department of Aquatic Life Medicine, College of Fisheries Science,
Pukyong National University, Busan 608-737, Korea

Anemia in fish can be easily recognized by examining the gill color and physical properties of sampled blood. The number of erythrocytes is generally within $1-3 \times 10^6$. Hematocrit (Ht) reportedly ranges 35-45% in many of reports which is nearly the same as that in mammals. Anemia in fish can also be classified as hemorrhagic, hemolytic and hypoplastic ones. Fish are also expected to have similar pathological effects by anemia as in mammals. From the fact that fish can survive under extremely low hematocrit below 10% and antarctic icefish (*Channenocephalus aceratus*) has no erythrocytes, different pathological effects were expected. Anemia is considered to have one of the most important health parameters, based on the pathological aspect. Therefore, by reviewing clinical and histopathological findings of most of fish diseases already known and then adding our results of experimental anemia, diseases and factors related to anemia were summarized and the pathological effects was discussed.

Key words : Anemia, Pathological effect, Teleost

1. 서 론

어류에서 빈혈 (anemia) 소견은 각종 질병에서 확인되며, 심할 경우 아가미가 창백해 보이거나 채혈 혈액의 물성만으로 인지될 수 있다. 일반적으로 빈혈은 조직 내에 빈산소 (tissue hypoxia) 상태를 초래하여 조직 및 장기의 기능을 저하시킬 수 있는 것으로 알려져 있다 (Hunt and King, 1997). 어류에서도 조직 빈산소 상태에서는 포유류의 경우와 유사한 병리학적 영향이 예상되며, 가볍게는 성장의 둔화에서부터 심하게는 각종 병원성 인자에 대한 감수성을 높일 수 있을 것으로 본다.

진골어류의 전 혈액량은 체중의 약 2-4%로 포유류의 5-8%에 비해 적으며 (Ferguson, 1989),

적혈구수 (RBC)는 $1-3 \times 10^6$ 개 (Chinabut *et al.*, 1991), Ht값은 보고마다 차이가 있지만, 포유류와 유사하게 35-45%의 범위로 보고되고 있다 (Plumb, 1986; Kikuchi, 1999). 어류의 빈혈 역시 출혈성, 용혈성, 재생불량성 원인에 의하는 것으로 알려져 있다 (Ferguson, 1989; Roberts, 2001). 어류의 경우 10% 이하의 극단적으로 낮은 Ht에서도 생존이 가능하다는 것이 알려져 있으며, antarctic icefish (*Channenocephalus aceratus*)에서는 적혈구 없이 혈장을 통하여 운반되는 산소에 의존한다는 점 등에 미루어, 포유류와는 다른 병리학적 영향이 예상된다 (Berg and Steen, 1966; Ferguson, 1989).

따라서 어류에서의 빈혈은 혈장의 산소 운반능을 무시하고 Ht값이나 Hb의 양만으로 빈혈에

[†]Corresponding Author : Min Do Huh, Tel : 051-620-6144,
Fax : 051-628-7430, E-mail : mindo@pknu.ac.kr

대한 영향을 평가하기가 어렵다고 볼 수 있다. 게다가 어중에 따른 Ht값을 포함한 각종 적혈구 패턴 (RBC, MCH, MCHC)의 정상 범위에 관하여 정립되어 있지 않다.

특히 양식 어류에서는 병어뿐 아니라, 특별한 병적 외부 증상 없이도, 조직학적 검사에서는, 간장, 위, 심장, 신장에 각종 조직학적 병변이 확인될 뿐 아니라, 혈액학적 검사에서 낮은 Ht 및 Hb 소견이 자주 확인된다. 후자의 경우 두신(head kidney) 조혈조직의 활성상이 자주 동반된다. 해마다 어류 질병에 따른 경제적 피해가 증가하고 있는 현 시점에서 어체의 건강 상태에 대한 모니터링의 필요성이 절실하지만, 그 실행에는 아직 없다. 빈혈은 다양한 원인에 의하여 발생할 수 있으며, 그 소견의 유무 및 심도는 병리학적 측면에서 어체의 건강평가에 가장 중요한 파라메타의 하나로 볼 수 있다.

따라서 저자는 지금까지 알려진 어류 질병에 대하여 임상병리 및 병리조직학 변화 내용을 검토함으로써, 어류의 빈혈관련 질병을 정리하고, 저자 등의 빈혈에 관한 몇 가지 실험적 결과를 참고하면서, 빈혈이 숙주에 미칠 수 있는 병리학적 영향에 대하여 고찰하고자 한다.

2. 빈혈의 정의 및 임상 증상

빈혈이라 함은 통상 폐쇄 혈관계를 가진 척추 동물에서 일컬어지는 혈액 소견의 이상으로 말초 순환혈액 단위 체적 당 RBC 또는 적혈구내 Hb의 양이 정상 범위 이하로 감소되거나 또는 그 양자를 동반할 경우로 정의하고 있다 (Hunt and King, 1997). 여기서 RBC는 적혈구의 계수 (erythrocyte count)나 Ht값 (%)으로 나타낼 수 있으며, 어류에서도 그 정의는 성립된다고 할 수 있다.

어류가 빈혈로 인하여 임상적으로 발현되는 증상으로서 그 정도가 심한 경우에도, 아가미가 창백해지는 것 외에 특별히 알려진 것이 없다 (Ferguson, 1989). 빈혈에 따른 호흡곤란 증상으

로서 수면 유영이나 입을림 (gaping)이 있을 수 있고, 유영, 섭식행동이 둔할 수 있지만 아직 언급된 바 없다. 부검에서 내부 장기 특히 비장 및 신장이 창백해 보일 수 있다. 사람의 빈혈에서, 손톱이 약해지는 것으로 보아, 어류의 경우, 비늘의 변화나 탈락을 예상할 수 있다. 또한 출혈성 빈혈의 경우 혈장 내 단백질의 손실로 인한 혈액 내 교질삼투압의 저하에 따른 전신성 부종이 예상될 수 있으나 아직 보고된 바 없다.

3. 빈혈의 분류 및 관련 질병

빈혈은 적혈구가 정상적인 조혈로서 보상할 수 없는 적혈구 소실, Hb의 양 저하 또는 조혈능 감소에 따른다. 빈혈을 분류하는 방법에는 적혈구의 크기 및 Hb의 농도에 따른 분류, 반응성에 따른 분류, 병리학적 기구에 근거한 분류 등이 있다. '소구성 저혈색소성 (microcytic hypochromic) 빈혈'과 같이 명명하는 것은 적혈구 크기 및 Hb 농도에 따른 분류이다. 평균적혈구용적 (mean corpuscular volume, MCV)에 따라 대구성 (macrocytic), 소구성 (microcytic) 또는 정규성 (normocytic)으로 분류하며, 평균적혈구헤모글로빈농도 (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)에 따라 정혈색소성 (normochromic) 및 저혈색소성 (hypochromic)으로 구분한다. 포유류에서는 과혈색소성 (hyperchromic) 빈혈은 존재하지 않는 것으로 알려져 있으나, 어류에서는 그 보고가 소수 있다 (Kawatsu, 1968; Jung *et al*, 2003). 그러나 병리학적 기구에 따른 분류법이 빈혈의 병리학적 영향을 이해하는 데 가장 유용하다고 할 수 있다 (Roberts, 2001).

출혈성 빈혈, 용혈성 빈혈, 그리고 재생불량성 빈혈로 분류하는 것은 원인 또는 병리학적 기구에 따른 분류가 되며, 실제 질병에서는 이들이 각각 따로 오기도 하지만, 많은 경우 복합적으로 관련될 수도 있다. 다음은 어류에서 일어나는 병리학적 기구에 근거한 빈혈의 유형을 설명하고

각종 질병관련 서적 (Ferguson, 1989; Woo, 1995; Roberts, 2001) 및 문헌 (Table 1)을 통하여 조사하여 이미 유형에 대한 언급이 있는 질병과 언급은 없으나 임상 및 병리조직학적인 소견에 근거하여 그 발생 가능성이 의심되는 질병을 분석하였다.

1) 용혈성 빈혈 (hemolytic anemia)

용혈성 빈혈은 말초혈관 내의 적혈구가 파괴(용혈)됨으로써 초래되는 빈혈을 말한다. 대개의 경우 용혈성 질병이 이에 해당한다. 용혈은 각종 바이러스성, 세균성, 영양성 및 중독성 원인에 의하여 일어날 수 있다. 세균에 의한 세포내·외 용혈성 독소, 기생충 또는 바이러스의 혈구 내 기생, 적혈구 막의 안정성에 영향을 주는 영양소의 결핍, 용혈성 독소나 약물이 용혈을 일으킨다

Table 1. References relating to anemia in fish (alphabetical order)

Authors	Journal	Vol./Pages
Bonsdorff, B. (1956)	Exp. Parasitol.	5: 207-230
Buckley, J. A. <i>et al.</i> (1979)	Comp. Biochem. Physiol.	63: 297-303
Cockell, K. A. <i>et al.</i> (1992)	Comp. Biochem. Physiol.	103: 453-458
George, S. G. <i>et al.</i> (1992)	Mar. Environ. Res.	34: 81-86
Haux, C. <i>et al.</i> (1984)	Aquat. Toxicol.	5: 129-142
Hedrick, R. P. <i>et al.</i> (1993)	Annu. Rev. Fish Dis.	3: 277-290
Johansson, N <i>et al.</i> (1972)	Comp. Gen. Pharmacol.	3: 310-314
Foy, H. and Kondi, A. (1954)	Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.	48: 17-41
Mohamed, J. S. (2001)	Aquaculture	194: 327-335
Murai, T. <i>et al.</i> (1981)	Aquaculture	22: 353-357
Ng, W. K. <i>et al.</i> (1997)	Aquaculture	152: 273-285
No authors listed (1977)	Lancet	309: 292
Poirier, A. <i>et al.</i> (1986)	Aquaculture	55: 115-137
Poston, H. A. <i>et al.</i> (1982)	Aquat. Toxicol.	2: 79-88
Rausch, R. L <i>et al.</i> (1967)	Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.	61: 351-357
Salte, R. and Norberg, K. (1991)	Thromb. Res.	63: 39-45
Scarano, G. and Saroglia, M. G. (1984)	Aquaculture	43: 421-426
Schwaiger, J. <i>et al.</i> (2000)	Aquat. Toxicol.	51: 69-78
Soliman, A. K. <i>et al.</i> (1992)	Aquaculture	104: 121-126
Srivastava, A. K. and Mishra, J. (1983)	J. Comp. Pathol.	93: 27-31
Srivastava, A. K. and Mishra, S. (1979)	J. Comp. Pathol.	89: 609-613
Stephen, C. and Ribble, C. S. (1996)	Prev. Vet. Med.	25: 259-269
Thatcher, V. E. (1998)	J. Mar. Syst.	15: 97-112
Woo, P. T. K. (1979)	Exp. Parasito.	47: 36-48
Wood, C. M. and Randall, D. J. (1971)	Comp. Biochem. Physiol.	39: 391-402

Table 2. Diseases reportedly causing hemolytic anemia in fish

Diseases	Type of anemia
Parasitic diseases	
Cryptobiosis	
Trypanosomosis	
PKD (Myxosporean)	
Bacterial diseases	
<i>V. anguillarum</i>	Anemia (severe)
<i>V. salmonicida</i>	Anemia
Viral diseases	
VEN	Macrocytic hypochromic (severe)
EIBS	Anemia
VEI	Anemia
Nutritional diseases or deficiencies	
Lipoid liver disease	Anemia
Vitamin E	Anemia
Essential fatty acid	Anemia
Toxic causes	
Nitrite	Anemia

PKD; proliferative kidney disease, VEN; viral erythrocytic necrosis, EIBS; erythrocytic inclusion body syndrome, VEI; viral erythrocytic infection of seabass

(Ferguson, 1989; Hunt and King, 1997; Roberts, 2001).

Table 2에 용혈성 빈혈을 일으키는 것으로 알려져 있거나 용혈성 빈혈과 직간접적으로 관련될 수 있는 질병을 나열하였다. 모두 빈혈 소견을 언급한 질병으로 12가지 질병이 해당되며, 이중 기생충성 질병 2개와 바이러스성 질병 1개에서 빈혈의 유형을 언급한 정도에 불과하였다. 소구성 또는 대구성의 저혈색소성 빈혈로 보고하고 있다. 일반적으로 포유동물에서 용혈성 빈혈은 대구성이며, 철의 이용성에 문제가 없어 정혈색소성 빈혈 유형을 취한다고 되어 있다. 그런데 어류에서 소구성이며 저혈색소인 것은 포유류와 차이를 보이는 데 대한 설명이 필요하다. 실험적 용혈성 빈혈에 대한 연구와 아직 빈혈의

유형이 언급되지 않은 질병에 대하여 그 유형을 밝힘으로써 어류의 용혈성 빈혈에 발현되는 일반적인 유형을 알 수 있을 것으로 생각된다. 특히 적혈구 막의 불안정성에 관련한 지방성 간병(lipoid liver disease), vitamin E 및 필수지방산 결핍 등 영양성 요인은 (Plumb *et al.*, 1986; Ferguson, 1989; Roberts, 2001) 양식 어류에서 발생하는 빈혈과 관련하여 주목하여야 할 질병이다.

2) 출혈성 빈혈 (hemorrhagic anemia)

출혈성 빈혈은 말초혈액 내 적혈구가 혈관 밖으로 탈출 내지 소실됨으로써 일어나는 것으로, 체내 출혈과 체외 출혈에 기인할 수 있다. 출혈성 빈혈을 일으키는 원인은 다양하나, 주로 혈관 손상을 야기하는 각종 출혈성 질병 (세균, 바이러스

Table 3. Diseases reportedly causing hemorrhagic anemia in fish

Diseases	Type of anemia
Parasitic diseases (2/5)	
Isopods	Macrocytic hypochromic
Copepods	Anemia
Bacterial diseases (4/11)	
<i>E. ictaluri</i>	Anemia (branchial)
<i>V. anguillarum</i>	Pale gill
<i>V. salmonicida</i>	Acute or chronic hemolytic anemia?
<i>Piscirickettsia salmonis</i>	Pale gill/ Hemopoietic damage
Viral diseases (1/2)	
ISA	Anemia (severe)
Nutritional or toxic causes (1/2)	
Warfarin poisoning	Anemia (severe)

ISA; infectious salmon anemia

스, 기생충, 독성 물질)들이 여기에 속할 수 있다.

Table 3에는 출혈성 빈혈을 일으키는 것으로 알려져 있는 어류의 질병을 나열하였다. 출혈성 빈혈이 의심되는 5가지 기생충성 질병 중 2가지에서만 언급되었고, 이 중 1가지에서는 유형 분류가 있었다. 출혈성 빈혈이 의심되는 세균성 질병 11종 중 4종에서 빈혈 언급이 있었으나, 유형 분류가 된 예는 없었다. 바이러스성 질병 2가지 및 중독성 질병 2가지에서 출혈성 빈혈이 의심되었으나, 각각 1가지에서만 언급이 있었다. 기생충성 질병 1예에서 대구성 저혈색소성으로 언급하였다. 포유류에서는 급성일 경우, 대구성 저혈색소성, 만성일 경우에는 소구성 또는 정구성 저혈색소성이며, 만성에서 철 결핍성 빈혈로 추이하였을 때는 소구성 저혈색소성 빈혈 유형을 취하는 것으로 되어 있다 (Hunt and King, 1997; Cotran *et al.*, 1999). 어류에서는 철 결핍성 빈혈 시 정구성 저혈색소성으로 보고되어 있어, 포유류의 경우와 일치하고 있다. 그러나 기생충성 질병 1예에서 대구성으로 나타난 것은 급성 출혈로 철 결핍성 빈혈로 추이되지 않은 상태에 있

음을 뜻할 수 있다.

3) 재생 불량성 빈혈 (hypoplastic anemia)

어류에서의 재생불량성 빈혈은 신장 및 비장 조혈조직 손상이나 조혈기능 억압에 따른 조혈능의 감소 내지 소실이 관련된다. 조혈조직의 손상은 각종 원인에 의하여 야기될 수 있다. 조혈조직의 피사를 동반하는 바이러스성 질병 및 세균성 질병, 드물게는 증식성 신장병과 같이 기생충성 질병이 조혈조직의 손상을 야기할 수 있다. 조혈조직 내 종양조직도 조혈기능에 손상을 가져올 수 있다.

조혈조직의 혈구산생능 감소 내지 소실과 관련하여 신장 및 간장의 손상에 따른 erythropoietin 분비 감소, vitamin B₁₂의 간장 내 저장량 감소 (위 기능 저하에 기인한 흡수 불량도)가 그 원인으로 작용할 수 있으며, 적혈구의 성장과 관련되는 각종 영양요소의 결핍으로 빈혈이 초래될 수 있다.

Table 4에는 재생불량성 빈혈을 일으키는 것으로 알려진 질병을 정리하였다. 의심되는 50가

Table 4. Diseases reportedly causing aplastic or hypoplastic anemia in fish

Diseases	Type of anemia
Nutritional deficiencies and nutrition-related diseases (11/12)	
Folic acid	Macrocytic/ Normochromic or hypochromic
Vitamin B ₁₂	Normocytic/ Hypochromic
Iron	Normocytic hypochromic anemia
Pantothenic acid	Anemia
Niacin/Pyridoxine/Riboflavin	Anemia
Inositol/ Vitamin C	Anemia
Essential fatty acid	Anemia
Lipoid liver disease	Anemia
Others	
Tumor/Aflatoxin/Radiation	Anemia
Parasitic diseases (1/4)	
<i>Diphyllbothrium latum</i>	
PKD	
Bacterial diseases (6/16)	
<i>E. ictaluri</i>	
Mycobacteriosis	
BKD	
<i>V. anguillarum</i>	
<i>V. viscosus</i>	
<i>Piscirickettsia salmonis</i>	
Viral diseases (5/10)	
CCVD	
IHN	
VHS	
HRVD	
SVC	
Fungal diseases (0/4)	

VEN; viral erythrocytic necrosis, OMV; oncorhynchus masou virus, IPN; infectious pancreatic necrosis, EIBS; erythrocytic inclusion body syndrome, IHN; infectious hemopoietic necrosis, VHS; viral hemorrhagic septicemia, HRVD; hiram rhabdovirus disease, SVC; Spring viremia of carp

지 질병 중 27가지 질병에서 빈혈이 언급되어 있는 것으로 정리되었다. 이 중 4가지 질병에서

빈혈의 유형이 언급되었으며, 대구성 저혈색소성이 1예, 대구성 정혈색소성 또는 저혈색소성

Table 5. Others factors reportedly causing anemia in fish

Diseases	Type of anemia
PCB	Anemia
Nonylphenol(NP)	Anemia
Ethynyl estradiol(EE2)	Anemia
Dietary disodium arsenate	Mild or moderate anemia
Hydrocarbon/Ammonia /Fenthion	Anemia
Cadmium/ Copper/ Selenium	Anemia
Ammonia	Anemia
Cyclophosphamide	Anemia

이 1예, 나머지 2예는, 정구성 저혈색소성으로 기술되어 있어 종합하면, 혈구의 크기에는 대구성 또는 정구성, Hb에 대하여는 거의 저혈색소성 빈혈로 정리되어 있다. 포유동물에서 엽산의 경우에는 대구성 정혈색소성, vitamin B₁₂의 경우에는 대구성 정혈색소성의 빈혈 유형을 취하는 것으로 알려져 있는데 (Hunt and King, 1997; Cotran *et al.*, 1999), 어류의 경우에는 각각 대구성 또는 정구성 저혈색소성, 정구성 저혈색소성으로 혈구의 크기 및 Hb에 있어 차이를 보이고 있다.

한편 Table 5에는 위의 원인에 따른 3가지 분류에 넣을 만한 정보가 없으나 빈혈 소견을 보고한 예들을 정리한 것이다. 이들은 모두 화학물질들에 속하는 것으로 위 3가지 원인의 어느 것이거나, 복합적인 것일 수 있으나, 빈혈의 기구와 유형에 대한 정보가 필요한 실정이다.

4. 어류에서의 실험적 출혈성 및 용혈성 빈혈

어류에서의 빈혈에 대한 병리학적 영향을 알기 위해서는 인위적으로 빈혈을 유도하여 평가하는 것이 바람직하다.

병리학적 기구에서 크게 출혈성, 용혈성 및 형성 불량성 빈혈로 나뉘는데, 후자의 경우에는 그 원인이 매우 다양할 수 있어 인위적 유도가 까

다롭지만, 전자의 두 경우인 출혈성 및 용혈성 빈혈은 인위적으로 용이하게 유도할 수 있다 (Vorger and Ristori, 1985).

우선 출혈성 빈혈은 혈관을 통한 단회 내지 반복 채혈을 통하여, 용혈성 빈혈의 경우에는 phenylhydrazine의 복강 내 주사로 유도할 수 있으며 폐사에 이르지 않고 Ht 10% 이하로 감소시킬 수 있다 (Smith *et al.*, 1971; Kawatsu, 1971). 저자는 나일틸라피아 (*Oreochromis niloticus*)를 사용하여 실험적 출혈성 및 용혈성 빈혈의 병리학적 영향을 보는 한편, 그 회복 과정을 추구하여 보았다 (Lee, 2004; Song, 2005).

Ht 10% 근처의 극단적인 적혈구의 감소에도 불구하고 아가미가 창백해지는 것 이외에 임상적으로 특별한 이상 소견을 보이지 않았다. 비늘 탈락 소견이 관찰되기도 하였으나, 항상 재현되는 소견이 아니었다. 출혈성 빈혈의 경우, 혈장 총단백이 약 2 g/dL 이하로 감소하여, 혈장 내 삼투압 저하에 따른 전신성 부종 (systemic edema)은 발현되지 않았다. 병리조직학적으로도 간장의 지방 변성 또는 초자적 변성의 가역적 변화에 그쳤다 (Fig. 1).

부검 시 채혈 혈액은 매우 묽어, 수양성 (watery)이었다. Hb는 대조의 7.6~10.7 g/dl에서 0.39 g/dl, 평균적혈구 Hb농도 (MCHC)는 대조의 29.1~32.4%에서 4.3%까지 감소하였다. 말초혈

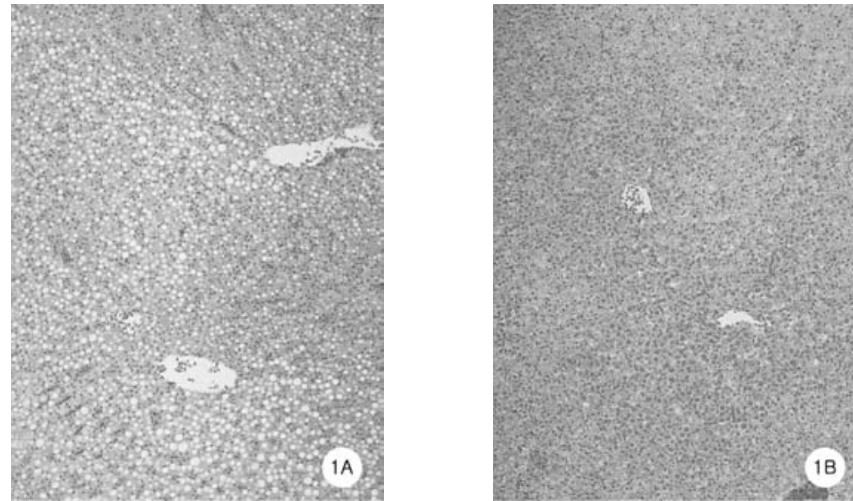


Fig. 1. Histological features of liver from hemorrhagic and hemolytic anemic individuals. A: Hemorrhagic anemic individuals. Note the fatty changes of hepatocytes around central veins. B: Hemolytic anemic individuals. Note the hyaline changes of hepatocytes around central veins. H&E, $\times 100$.

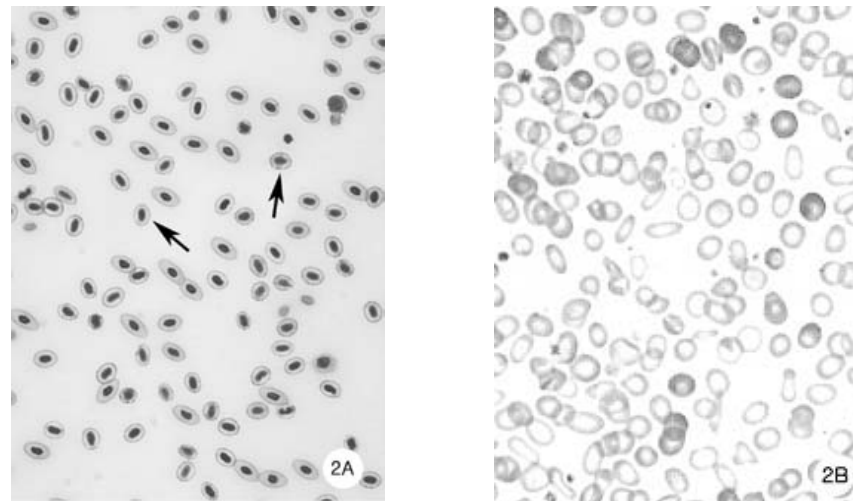


Fig. 2. Abnormal immature erythrocyte from hemorrhagic anemic fish (A) and tired blood from iron-deficient mammals (B). Fig. 2B was scanned from a reference (Aster JC, 2005)

액 내에는 세망적혈구 (reticulocyte)에 해당하는 다염성 적혈구 (polychromatocyte)가 다수로 출현하며, 적혈구계이나 크기가 작고 핵의 염색성이 밝으며, 세포질의 염색성이 호염성이거나, 염색성이 없는 이상적혈구가 나타난다 (Fig. 2A). 이 이상적혈구는 문헌에서 세망적혈구로 보고되고 있으나, 사람을 위시한 포유류에서 철 결핍성 빈혈 시 확인되는 'tired blood'와 형태학적으로 유사성을 확인할 수 있었다 (Fig. 2B). 이와 같은 이상적혈구는 나일틸라피아에서 유도한 실험적 출혈성 및 용혈성 빈혈 모두에서 확인되었다. 고등동물의 경우, 철 결핍성 빈혈은 만성 출혈성 빈혈에서 일어나는 것으로 되어 있으나, 철의 재이용성 때문에 용혈성 빈혈에서는 없는 것으로 되어 있다. 이미 보고된 어류에서 용혈성 빈혈에서는 저혈색소성 빈혈로 나와 있을 뿐 아

로 유사성을 확인할 수 있었다 (Fig. 2B). 이와 같은 이상적혈구는 나일틸라피아에서 유도한 실험적 출혈성 및 용혈성 빈혈 모두에서 확인되었다. 고등동물의 경우, 철 결핍성 빈혈은 만성 출혈성 빈혈에서 일어나는 것으로 되어 있으나, 철의 재이용성 때문에 용혈성 빈혈에서는 없는 것으로 되어 있다. 이미 보고된 어류에서 용혈성 빈혈에서는 저혈색소성 빈혈로 나와 있을 뿐 아

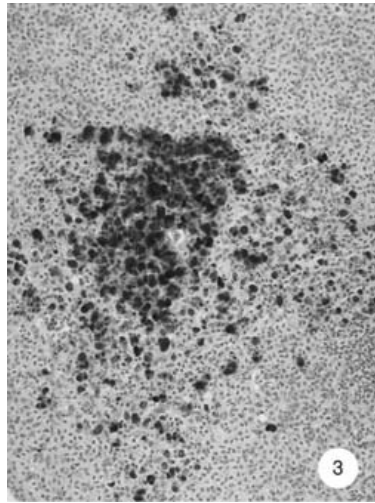


Fig. 3. Histological features of head kidney from hemolytic anemic individuals. Note a large amount of hemosiderin in MMC in parenchyma. Prussian blue reaction for hemosiderin. $\times 200$.

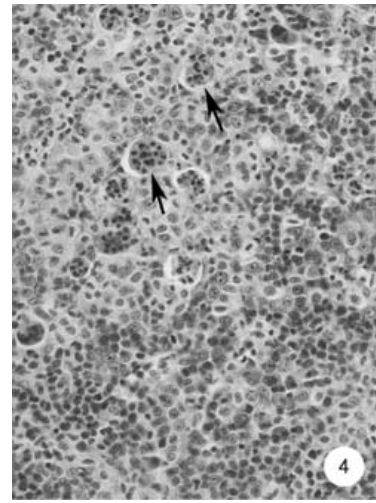


Fig. 4. Histological features of head kidney from hemorrhagic and hemolytic anemic individuals. Abnormal erythrocytes are engulfed by phagocytes in head kidney from hemolytic anemic individuals on 2 days. Arrows: Phagocytes engulfing erythrocytes. H&E, $\times 400$.

나라 본 연구실의 실험실 결과에서도 빈혈 초기에 정혈색소성이었으나, 후기의 정구성 저혈색소성으로 나타나 적혈구의 소견과 함께 철 결핍성 빈혈이 의심되었다.

게다가 실험적 용혈성 빈혈 유도 전 예에서 조혈조직 내 (특히 melanomacrophage center)에 헤모시데린 (hemosiderin)의 축적이 매우 현저하였다 (Fig. 3). 그러나 회복 기간 중에도 그 축적량이 줄지 않았으며, 철의 재이용 효율에 문제가 있을 것으로 생각되었다. 따라서 출혈성 및 용혈성 빈혈 모두에서 나타나는 이상적혈구 출현은 철 결핍성 빈혈을 시사하는, 일종의 'tired blood' 소견일 수 있다. 이 이상적혈구의 출현 시기에 두 빈혈예의 조혈조직 유동 내에서 대식세포의 적혈구 탐식상 (Fig. 4)은 세망적혈구이기 보다는 이상적혈구로 볼 수 있는 또 다른 증거가 되었다. 이 이상적혈구는 크기가 작으므로, 적혈구 용적에 따른 빈혈 유형의 분류에 영향을 줄 수 있다.

따라서 이 이상적혈구가 이미 발표된 문헌에서와 같이 어린 세망적혈구인지 아니면 'tired

blood'의 일종인지에 대하여 더욱 연구가 필요한 것으로 사료되었다.

5. 빈혈이 어체에 미치는 병리학적 영향

어류의 경우에는 혈장 운반 산소의 이용을 언급하고 있으며 (Berg and Steen, 1966; Ferguson, 1989; Roberts, 2001), 성장 단계에 따라 Hb 농도가 다르며, 환경수의 산소분압에 적응성을 가질 뿐 아니라, 수온에 대한 적응으로 산소해리 특성이 바뀐다는 점 (Roberts, 2001)은 빈혈이 어체에 미치는 생리학적 또는 병리학적 영향을 평가하기에 앞서 까다로운 평가 변수들로 보인다.

어류의 각종 질병에서 빈혈 소견을 기술하고 있다. 어떤 질병에서는 빈혈의 유형을 동정하는 등 다소 구체적으로 언급하고 있으나, 그 병리학적 영향에 대하여는 상세히 기술되는 예는 없다. 사람을 위시한 포유동물에서는 빈혈의 임상적인 영향 및 병리조직학적 영향에 대하여 잘 알려져 있다 (Hunt and King, 1997; Cotran *et al.*, 1999). 빈혈의 병리학적 영향은 조직에 대한 산

소공급의 부족에 따른 것이다. 적혈구의 산소 운반능에 전적으로 의존하는 고등동물의 경우에는 소위 Ht 저하로 나타나는 적혈구수의 감소나 적혈구 내 Hb의 농도가 조직 내 저산소증과 직결된다. 그러나 어류의 경우에는 혈장의 산소 운반능이 관여하기 때문에 오히려 환경수 내 저산소 상태나, 호흡근의 마비, 아가미 호흡상피의 증생성 손상 등을 통한 아가미의 산소 섭취능의 손상이 직접적으로 연관되며, RBC나 Hb농도의존적이지 아니라고 할 수 있다. 따라서 포유동물의 경우에는 Ht 및 Hb를 통하여 빈혈의 병리학적 영향을 추측할 수 있으나, 그대로 어류에 적용하기 어렵다고 사료된다.

따라서 Ht 및 Hb치로 표현되는 빈혈의 정의에는 들지만, 그 병리학적 영향은 포유류의 경우에 비해 경미할 것으로 생각된다. 이는 혈장의 산소 운반능과 심장 또는 혈관의 혈액 및 조직 내 저산소증에 대한 보상능력 때문일 것으로 생각된다.

Ht 및 Hb치가 극단적으로 낮은 경우, 아가미를 포함한 조직 및 장기의 기능이 정상이라면, 체내의 산소공급은 수중 용존산소의 양에 의존적일 수 있다. 대부분의 어류는 변온동물로서 수온에 의하여 체온이 지배되기 때문에, 포유동물에 비하여 체온이 낮아, 혈장 속에 물리적으로 녹을 수 있는 산소의 양이 많을 수 있다.

담수 열대어인 나일틸라피아의 생리적 적온범위는 28~29°C이다. 수온이 28°C일 때 물속 포화 용존산소의 양은 7.84 mg/L이 되는데 (Noga, 2000), 혈장 속의 용존산소도 같을 수 있는지에 대한 정보가 필요하다. 사람의 경우, 정상 동맥혈 내 산소함량은 혈액 1 L당 200 mg으로 알려져 있다 (Guyton, 1986). 조직 내 산소 이용량은 약 33%로 알려져 있다. 이 때 혈장 내 용존산소가 3 mg, 나머지 197 mg이 Hb내 결합 산소에 해당하는 것으로 보고 있다.

35%를 정상 Ht로 보면 65%에 해당하는 혈장 속에는 3 mg이 녹아 있는 셈으로 약 4.6 mg/L로 계산된다. 이 때 사람의 체온 즉, 혈액의 온도 37

°C와 어류의 28°C 사이에는 9°C의 차이가 있다. 이 9°C의 온도는 약 2~3 mg/L의 물속 용존산소량에 차이로 나타난다 (Noga, 2000). 어류의 환경수와 혈장 사이에 용존산소의 차이가 없다면, 혈장 속에는 6.6~7.6 mg/L이 녹아 있는 셈이 된다. 이 수치가 정확하다고 하면, 28°C 물속 포화 용존산소인 7.84 mg과 큰 차이가 없다 (1~2 mg/L)고 볼 수 있다.

Ht가 약 5% (정상을 35%로 가정)인 빈혈어의 경우, 전혈의 5% 적혈구 내 산소량은 약 28 mg, 95%에 해당하는 혈장 속 산소의 농도는 5.7~6.7 mg으로 총 혈액 1 L당 33.7~34.7 mg이 된다. 사람의 혈액 내 200 mg/L의 산소량이 정상 조직대에 적절한 양이라면, 어류의 경우 체온이 9°C 정도의 차이를 보이므로 저온에 따른 대사활성의 저하로 산소 요구량이 훨씬 적게 요구될 것으로 생각된다.

그러나 어류의 경우에, 본 연구실에서 측정된 결과와 이전 보고 내용에 근거하면, Hb의 농도가 사람과 대부분의 포유동물에 비하여 낮은 경향이 있다. 즉, 사람에서는 혈액 100 ml당 약 15 g, 어류는 약 8 g/100 ml로 측정된다. 따라서 실제 혈액 내 결합 산소의 양은 200 mg/L 보다 크게 낮을 것으로 사료된다.

즉, Ht 35%, Hb가 8 g/100 ml, 1 g Hb 당 산소 결합량이 1.34 mg라면 (Guyton, 1986), 혈액 1 L당 산소량은 $80 (g/L) \times 1.34 mg + 6.6 \sim 7.6 mg/L \approx 114 mg$ 이 된다. 혈장속의 산소농도 약 6.2 mg이 가산되면 120.2 mg/L가 되어 사람의 200 mg에 비해 크게 차이가 난다. 게다가 Ht 5%의 빈혈어라면 $1.14 g/L \times 1.34 mg + 5.7 \sim 6.7 mg/L \approx 21.48 mg/L$ 가 되며, 혈장 속 산소농도 약 6.2 mg을 합하여 27.68 mg/L가 나온다.

병리학적 영향으로 예상되는 어류에서의 소견은 임상적으로 식욕 결핍 (anorexia), 성장 둔화 (retarded growth), 활기 저하 (depression)이다. 비장 및 심장의 조혈기능 항진과 간장, 심장 등에 수외조혈 (extramedullary hemopoiesis) 현상도 예상된다. 조직 내 빈산소의 영향으로 기능

적으로는 면역능 저하와, 포유류에서와 같은 산소 의존성 장기가 있다면 그 병리조직학적 영향이 예상된다. Thomas 와 Woo (1992)는 anoxia에 따른 액성면역능 저하를 언급하고 있다. 조혈조직의 기능 억압 또는 파괴를 동반하는 재생불량성 빈혈의 경우, 적혈구 감소에 의한 조직 내 저산소의 영향과 함께, 직접 면역기구에 관계하는 백혈구 수의 결핍이 있어 면역능의 손상을 가중시킬 수 있다. 심할 경우, 혈액생화학적 조성에 변화를 초래할 수 있을 것이다. 특히 간장의 기능적 손상은 혈장 총단백량의 저하, ALT (alanine transaminase) 및 AST (aspartate transaminase)의 상승과 연관될 수 있다.

빈혈 개체는 환경수 내 용존산소의 저하 (environmental hypoxia), 환경수의 산도 증가, 수온 증가, 각종 예상되는 스트레스 요인 (사료 공급, 선별 등) 등 각종 생물학적, 물리화학적, 영양적 위해 요인에 대한 감수성이 높아질 수 있다는 것은 충분히 예상할 수 있다. 여기서 특히 수온의 상승은 용존산소의 저하와 함께 대사항진을 유발하므로 어류의 생존에 영향을 크게 미칠 수 있다. 이런 요소에 대한 저항성은 적혈구 및 헤모글로빈이 없는 어류 등 서식환경에 따라 산소의 이용성에 대한 차이에 적응성 변화가 예상되므로, 종 즉 유전적인 차이를 예상할 수 있다. 따라서 빈혈의 원인은 따로 있다고 하더라도 아가미 호흡상피의 완전성 또는 손상도, 혈액 기생충에 의한 소혈관의 기계적 폐색 등은 병리학적 영향으로 반영될 수 있을 것이다.

저산소혈증 (hypoxia)에 대한 생리학적 반응으로 포유류에서는 호흡수의 상승과 함께 심박수의 증가를 동반하나, 어류에서는 호흡수는 상승과 함께, 심박수보다는 심박출량 (stroke volume)의 증가로 대처한다고 알려져 있다 (Ferguson, 1989).

6. 결 론

어류의 빈혈도 임상적으로 아가미의 색조나

Ht 및 Hb로 확인될 수 있지만, 지금까지 출판된 서적 및 문헌 조사의 결과와 저자가 수행한 몇 가지 실험적 빈혈에 관한 실험의 결과로 미루어 볼 때, 병리학적 영향에 대하여는 평가가 포유류와 달라야 한다고 사료되었다.

포유류의 경우에 비하면 빈혈에 관한 보고서 및 연구 정보가 비교할 수 없을 정도로 빈약하지만, 극지방의 어떤 어류 (icefish)와 같이 적혈구와 Hb가 없으며, 또는 생리 또는 병리학적 조건하에서 극단적으로 낮은 Ht치 (5% 이하)에서도 생존하는 것으로 알려져 있다. 혈장을 통한 산소의 운반 기능과 저산소증에 대한 어류 특이의 보상적 기능 (compensatory function)이 따르는 것으로 볼 수 있다.

혈장 내 산소의 조직 이용능이 떨어지기 때문에 산소 운반능이 향상된 단백질인 Hb이 발현되게 된 것으로 보고 있다. 따라서 생리적으로 적혈구나 Hb이 결핍된 어류를 포함하여 극단적으로 적혈구 수가 낮은 어류에서 생존이 가능한 것은 혈장으로부터의 조직 산소 이용능이 다른 것으로 생각해 볼 수 있다. 개방 혈관계를 갖는 대부분의 하등동물에서는 적혈구에 해당하는 세포가 없다. 이를 평가하기 위해서는 어류를 포함한 하등동물의 혈장 내 산소 이용능력에 관한 연구 정보가 필수적인 것으로 보인다.

어류의 빈혈은 그 병리학적 영향이 조직 내 저산소증에 기인하나, 포유류에서와 같이 적혈구 패턴에 대한 단순한 수치로서 그 영향의 정도를 평가하기는 곤란한 것으로 보인다. 따라서 어류의 빈혈에 대한 병리학적 영향을 보다 세밀히 평가하기 위해서는 혈장의 산소 운반능과 조직 내 이용성에 대한 더욱 체계적인 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다. 사람의 경우 전혈의 20% 이상의 급성 출혈이 있으면 사망에 이를 수 있으나, 어류의 경우, 실험적으로 체중의 2% (거의 전혈, 나일틸라피아) 가까이 급성 채혈에서도 살아남는다는 점은 병리학적 영향에 있어 포유류와 충분히 다를 수 있음을 암시하는 소견이 된다.

빈혈의 병리학적 영향을 보다 정확히 알기 위해서는 정상 Ht와 Hb치를 정립하여야 한다. 각종 생리 및 병리학적 인자에 의하여 변동이 있을 것으로 생각되지만, 저자의 연구결과에 미루어, 대부분의 경골어류 (주로 양식 어류)는 포유류의 Ht (35~45%)와 큰 차이가 없었고, Hb의 경우에는 거의 1/2 수준으로 낮은 것으로 나타났다. 그러나 이에 관하여 더 많은 연구가 필요한 것으로 생각되었다.

본 연구실에서 몇 양식어류에 대하여 건강평가를 실시해 본 결과, 임상소견에 문제가 없는 개체에서 낮은 Ht치가 확인되는 경우가 빈번하고, 특히 Ht에는 이상이 없으나, Hb치의 저하를 보이는 개체들도 있다. 이들 개체는 병리조직학적으로 확인하면, 반드시 혈액의 소견과 병행하지는 않지만, 많은 수에서 조혈조직의 활성을 볼 수 있어, Ht로만으로 그 병리학적 영향을 평가하기 어렵다.

Ht 및 Hb에 대하여 그 정상 수치 확립은 이루어져야 하나, 빈혈 소견 그 자체는 말초혈액의 변화상을 의미하는 것이며, 특히 양식 어류의 경우에는 건강을 모니터하기 위한 바이오마커 (biomarker)로써 역할을 기대할 수 있다. 빈혈 상태는 조혈기능과 관련하여 간장 및 신장의 건강 상태뿐만 아니라, 조혈과정에 관계하는 각종 사료 내 영양소의 완전성을 평가하는 데 도움을 줄 수 있는 파라메타가 될 수 있을 것이다.

또한 빈혈은 빈혈 그 자체의 병리학적 영향과 함께, 그 회복과정 역시 중요하다. 저자의 결과에서 보듯이, 포유류의 경우와는 달리 용혈성 빈혈의 경우에도 철 결핍성 빈혈이 유도될 수 있다는 점이 있어, 용혈 후 체내 철성분의 재이용도에 있어 자세한 검토가 필요한 것으로 생각되었다.

어류의 빈혈은 각종 질병에서 언급되고 있으나, 병리학적 영향이나 그 빈혈 유형에 대한 자세한 언급이 없는 것이 대부분으로 앞으로 각 질병에서의 빈혈 유형 분석이 매우 중요한 것으로 생각되었다. 또한 어류의 질병에서 임상적 및

병리조직학적 소견에 미루어 빈혈이 충분히 의심되나 이에 대한 언급이 구체적이지 않다.

빈혈의 병리학적 근본 기구는 포유류의 경우와 크게 다르지 않은 것으로 생각되었다. 그러나 아직 어린 적혈구인 세망적혈구 (reticulocyte)와 빈혈 시 특징적으로 출현하는 호산성 염색성이 없거나, 호염성 내지 무색의 세포질로 나타나는 이상 적혈구 사이 정의가 필요한 것으로 사료되며, 이는 빈혈 유형의 판단에 매우 중요한 요소로 작용할 수 있다.

극단적인 실험적 (출혈 또는 용혈) 빈혈 상태에서 물 속 용존산소의 변화에 따른 변화를 추구함으로써 어류에서 산소 의존성 내지 민감성 조직 및 장기의 존재 유무에 대한 조사가 필요할 것으로 생각된다.

7. 요약

어류의 빈혈은 병어 또는 임상적으로 건강한 어류에서 확인되는 증상으로 심하면 아가미가 창백해 보이거나 채혈 혈액의 물성으로 인지될 수 있다. 어류의 적혈구 수는 일반적으로 $1-3 \times 10^6$ 개이며, 헤마토크리트 (Ht)는 35-45%로 포유류와 유사범위로 보고되는 경우가 많으나 아직 그 정상치에 대하여 체계적으로 제대로 정리된 자료가 없다. 어류에서도 출혈성, 용혈성, 재생불량성 빈혈로 나누고 있다. 포유류와 유사한 병리학적 영향이 예상되지만, 어류의 경우 10% 이하의 극단적으로 낮은 Ht에서도 생존이 가능하며, antarctic icefish (*Channenocephalus aceratus*)에서는 적혈구가 없이 생존하고 있다는 점 등으로부터, 포유류와 다른 병리학적 영향이 예상되나 그 정보가 매우 부족하다. 양식현장에서 어류 질병에 따른 경제적 피해가 해마다 증가하고 있는 시점에서, 빈혈 소견은 어체의 건강평가에 중요한 파라메타의 하나로 볼 수 있는 병리학적 측면을 가지고 있다. 따라서 저자는 지금까지 알려진 각종 어류 질병에 대하여 기술된 임상병리 및 병리조직학 변화 내용을 검토함으로써, 어류

에서의 빈혈 관련 질병을 정리하고, 저자 등의 예비적 실험 결과와 함께, 그 병리학적 영향에 대하여 고찰하였다.

참 고 문 헌

- Aster, J. C.: Red blood cell and bleeding disorder. In *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, pp 619-660, 7th ed., Kumar, V., Abbas, A. K. and Fausto, N., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
- Berg, T. and Steen, J. B.: The gills of two species of haemoglobin-free fishes compared to those of other teleosts-with a note on severe anaemia in an eel. *Comp. Biochem. Physiol.*, 18: 517-522, 1966.
- Chinabut, S., Limsuwan, C. and Kitsawat, P.: Histology of the walking catfish, *Clarias batrachus*, International Developmental Research Center (IDRC), Canada, 1991.
- Cotran, R. S., Kumar, V. and Collins, T.: Pathologic basis of disease, 6th ed., Saunders, Philadelphia, 1999.
- Ferguson, H. W.: Systemic Pathology of Fish, Iowa State University Press, Iowa, USA, 1989.
- Guyton, A. C.: Textbook of medical physiology, 7th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 1986.
- Hunt and King: Veterinary Pathology, Jones, 6th ed., Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 1997.
- Jung, S. H., Sim, D. S., Park, M. S., Jo, Q. T. and Kim, Y.: Effects of formalin on haematological and blood chemistry in olive flounder, *Paralichthys olivaceus* (Temminck et Schlegel). *Aqua. Research*, 34: 1269-1275, 2003.
- Kawatsu, H.: Haemorrhagic anemia of rainbow trout induced by repeated bleedings. Studies on the anemia of fish- II. *Bull. Freshwat. Fish Res. Lab.*, 18: 61-66, 1968.
- Kawatsu, H.: Hemolytic anemia of common carp induced by injections of phenylhydrazine hydrochloride. Studies on the anemia of fish-IV. *Bull. Freshwat. Fish Res. Lab.*, 21: 139-149, 1971.
- Kikuchi, K.: Use of defatted soybean meal as a substitute for fish meal in diets of Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Aquaculture*, 179: 3-11, 1999.
- Lee, J. Y.: Clinical pathology on experimental hemorrhagic anemia of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. Thesis of Master Degree, Department of Fish Pathology, Pukyong National University, 2004.
- Noga, E. J.: Fish disease. 2nd ed., Iowa State University Press, Iowa, USA, 2000.
- Plumb, J. A., Horowitz, S. A. and Rogers, W. A.: Feed-related anemia in cultured channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Aquaculture*, 51: 175-179, 1986.
- Roberts, R. J.: Fish pathology, 3rd ed., W B Saunders, London, UK, 2001.
- Smith, C. E., McLain, L. R. and Zaugg, W. S.: Phenylhydrazine-induced anemia in chinook salmon. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 20: 73-81, 1971.
- Song, N. Y.: Pathological study on experimental anemia and recovery in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. Thesis of Master Degree, Department of Fish Pathology, Pukyong National University, 2005.
- Thomas and Woo: Anorexia in rainbow trout, *Onchorhynchus mykiss* (Walbaum), infected with *Cryptobia salmositica* (Sarcocystidophora: kinetoplastida): its onset and contribution to the immunodepression. *J. Fish Dis.*, 15: 443-447, 1992.
- Vorger, P. and Ristori, M. T.: Effects of experimen-

tal anemia on the ATP content and the oxygen affinity of the blood in the rainbow trout (*Salmo gairdnerii*). Comp. Biochem. Physiol., 82: 221-224, 1985.

Woo, P. T. K.: Fish diseases and disorders(Vol. I, II and III), CAB International, Wallingford,

UK, 1995.

Manuscript Received : March 06, 2005

Revision Accepted : July 23, 2005

Responsible Editorial Member : Joon-Ki Chung
(Pukyong Univ.)