

## 역학연구에서의 비역치선형모델: 방사선 노출 사례

이원진\* 

고려대학교 의과대학 예방의학교실

## The Linear No-Threshold Model in Epidemiological Studies: An Example of Radiation Exposure

Won Jin Lee\*

Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine

## ABSTRACT

The linear no-threshold (LNT) model is an assumption that explains the dose-response relationship for health risks, allowing for linear extrapolation from high doses to low doses without a threshold. The selection of an appropriate model for low-dose risk evaluation is a critical component in the risk assessment process for hazardous agents. This paper reviews the LNT model in light of epidemiological evidence from major international consortia studying ionizing radiation. From a scientific perspective, substantial evidence supporting the LNT model has been observed in epidemiological studies of low-dose ionizing radiation exposure, although some findings suggest non-linear dose relationships for certain cancer sites and variations across populations. From a practical standpoint, the LNT remains the most useful model for radiation protection purposes, with no alternative dose-response relationship proving more appropriate. It is important to note that the LNT model does not directly reflect the magnitude of risk at the population level, and this distinction should be clearly communicated to the public. While applying the LNT model as the principal basis for radiation protection, continuous research into various dose-response relationships is crucial for advancing our understanding.

**Key words:** Dose-response, epidemiology, ionizing radiation, LNT, risk estimation

Received August 3, 2024

Revised August 15, 2024

Accepted August 18, 2024

## Highlights:

- Current epidemiological studies support the LNT model for radiation exposure and cancer risk, although alternative dose-response relationships cannot be ruled out.
- The LNT model remains the most prudent choice for radiation protection purposes at present.
- The LNT model does not directly quantify the magnitude of risks from low-dose radiation exposure.

## \*Corresponding author:

Department of Preventive Medicine,  
Korea University College of Medicine  
73, Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul  
02841, Republic of Korea  
Tel: +82-2-2286-1413  
E-mail: leewj@korea.ac.kr

## I. 서 론

환경보건학에서 용량-반응 관련성(dose-response relationship)의 파악은 유해 물질 노출과 그에 따른 건강 영향을 이해하는데 중요한 주제이다. 유해 물질 관리를 위해 악성종양에 대해서는 비역치선형모델(또는 문턱 없는 선형모델, linear no-threshold, LNT)을 적용하고 비악성종양에 대해서는 역치가 있

는 모델을 적용해 왔다. 한편 실험실적 연구에서 역치가 있는 비선형적 용량-반응 관련성이 관찰되더라도 인구집단 차원에서는 집단적 다양성으로 인해 LNT 모델이 나타날 수 있어 비악성종양에 대한 건강 위해도 평가(health risk assessment) 방식의 개선이 권고된 바 있다.<sup>1)</sup> 현재 미국 환경보호청을 비롯하여 여러 기관에서는 LNT 모델을 환경성 발암물질의 관리 기준으로 적용하고 있으나 LNT 모델을 둘러싼 논란도 일부 존재한다.<sup>2,3)</sup>

많은 화학물질의 경우 주로 실험실적 결과와 모델링 등을 통해 용량-반응 관련성을 파악하고 있지만, 방사선 노출의 경우 상대적으로 인구집단에서 직접 관찰된 역학 자료들에 많이 근거하고 있다.<sup>4)</sup> 이는 방사선 연구 분야에서의 정교한 노출평가와 다양한 역학연구를 통해 보다 자세한 용량-반응 평가를 수행하기가 유리하기 때문이다.<sup>5)</sup> 따라서 이 고찰에서는 방사선 역학 연구에서 관찰되는 악성종양에 관한 결과들을 통해 LNT 모델의 역학적 근거 및 현황을 살펴보고자 한다.

## II. 본 론

### 1. 정의 및 중요성(definition & importance)

LNT 모델은 유해 물질 노출에 의한 건강 영향이 역치 없이 선형적으로 비례한다는 가정(assumption)으로써 분자 및 세포 수준에서 관찰되는 확률적(stochastic) 작용과는 구별된다.<sup>6)</sup> LNT 모델은 건강 영향에 역치가 없다는 것과 용량 증가에 따라 위험도(risk)가 선형적으로 증가한다는 두 가지 조건을 동시에 만족해야 한다. 노출과 건강 영향의 관련성에 대해서는 LNT 이외에도 역치가 있는 모델과 역치는 없지만 용량-반응 관련성이 비선형(nonlinear)적인 다양한 모델들(하향 및 상향 곡선, 호메시스 등)이 제시되었다(Fig. 1).<sup>7)</sup> 이러한 여러 모델의 제시는 유해 물질 노출과 건강 영향의 관련성이 다양하고 복잡하다는 것을 의미한다.

용량-반응 관련성은 용량(dose) 혹은 반응(response)의 종류에 따라 다르게 나타날 수 있다. 예를 들어 대부분의 방사선 노출과 암위험도는 대체로 LNT에 부합하지만 일부 암종들에서는 다른 모양의 용량-반응 관련성이 관찰된 바 있다.<sup>8)</sup> 그리고 결과지표를 전체암 혹은 개별암으로 설정할 때, 추적기간, 노

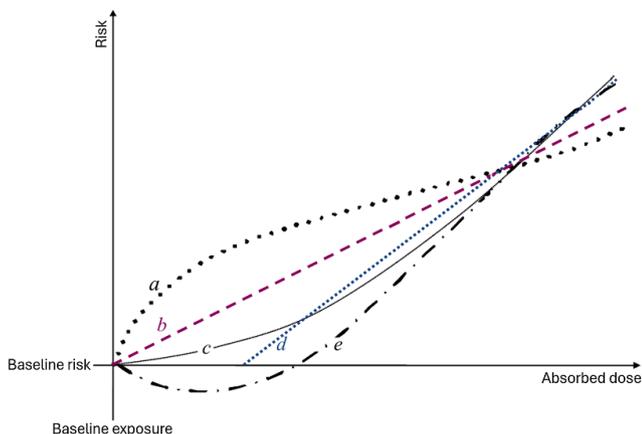
출시 연령, 용량 범위에 따라 서로 다른 모양의 용량-반응 관련성이 관찰될 수 있다. 방사선 노출에 의한 백내장을 파악하고자 할 때도 진단되기까지 어느 정도의 노출이 있어야 가능하나(즉 역치 선량), 만약 경미한 수정체 혼탁을 결과지표로 한 경우라면 방사선 노출의 역치 용량을 찾기 어려운 선형적으로 비례하는 용량-반응 모양을 관찰할 수 있다. 또한 역치가 있으면서 방사선 노출 초기에 발생하는 백내장과 역치가 없이 나중에 발생하는 백내장이 각각 존재할 수 있다.<sup>9)</sup> 따라서 같은 주제라도 특정 인구집단과 사용하는 역학 지표에 따라서 LNT 모델이 적합할 수도 혹은 아닐 수도 있다. 그러나 유해 물질 관리를 위한 실용적 적용을 위해서는(즉 여러 모델 중 하나를 선택하는 상황) 여러 국제기구들에서 LNT 모델을 현실적으로 가장 바람직한 모델로 판단하였다.<sup>10,11)</sup>

LNT 모델을 포함한 용량-반응 관련성에 대한 주제는 학문 및 실용적 중요성을 함께 갖는다. 학문(science)적 차원에서는 용량-반응 관련성을 평가하는 과정을 통해서 유해 물질의 노출과 질병에 대한 인과성과 그 규모를 평가하는 지식을 확장해 나간다. 특히 낮은 농도의 유해 물질 노출에 의한 건강 영향은 모델에 의존하는 경우가 많아 기존에 알려진 과학적 내용을 바탕으로 특정 인구집단에서의 위험도 크기를 합리적으로 추계할 수 있다. 여러 질환 중 특히 암위험도 모델이 상대적으로 많이 연구되었으며 이를 위해 LNT 모델이 가장 많이 활용되고 있다. 예를 들어 세계보건기구(WHO)에서 후쿠시마 사고 시 노출된 방사능 오염으로 인한 암위험도 평가를 위해 고형암에 대해서는 LNT 모델을, 백혈병에 대해서는 역치 없는 선형-이차(linear-quadratic) 모델을 적용한 바 있다.<sup>12)</sup> 또한 위험도 추계 과정과 관련된 여러 학문적 주제들(성별, 노출 시 연령, 노출 후 시간, 잠재기 등의 영향)의 지식을 심층적으로 이해하는데 도움을 준다.

LNT 모델은 유해 물질의 허용기준 설정에 대한 실용(practice)적 차원에서도 중요하게 활용되고 있으며, 특히 방사선 방호 체계에서 유용하게 기여하고 있다.<sup>13)</sup> LNT에 근거한 위험도 추계는 전체 인구집단 중 위험도가 높은 취약집단을 파악하고 관리하는 데 유용한 정보를 제공해 준다. 그리고 특정 유해 물질의 위험도와 다른 요인과의 위험도 크기를 비교하여 합리적인 우선순위 설정에도 도움을 준다. 비록 각 유해 물질에 대한 건강 영향이 개인적 특성에 따라 다를 수 있지만 관리 기준을 개인적 특성에 따라 다르게 설정하는 것은 현실적으로 어렵기 때문에, LNT 모델은 다른 모델들에 비해서 상대적으로 뚜렷하고 분명하게 적용될 수 있다.

### 2. 역사 및 논란(history & debate)

LNT 모델은 1920년대 생물 진화의 기전을 파악하려는 시도에서 개념화된 것으로 알려졌다.<sup>2)</sup> 1927년 미국의 Muller 박사가 초파리에서 방사선 노출에 의한 DNA의 돌연변이(mutation)



**Fig. 1.** Schematic presentation of plausible dose-response relationships for the risk of cancer ((a) supralinear, (b) linear nonthreshold (LNT), (c) linear-quadratic, (d) threshold, (e) hormetic)(adapted from UNSCEAR 2012 report<sup>7)</sup>)

를 관찰하였고, 1928년 Olson과 Lewis 박사들은 진화의 기전으로써 자연방사선에 의한 유전자 돌연변이가 선형적으로 증가한다는 LNT 모델을 제안하였다. Muller 박사는 이 발견으로 1946년 노벨생리의학상을 받았으며 LNT 모델의 정착에 크게 이바지했다. 이후 1956년에 미국 국립과학원(US National Academy of Sciences)은 방사선에 의한 돌연변이의 위험도 평가를 위해 LNT 모델을 권장하였으며, 1970년대 중반에 미국 환경보호청(US Environmental Protection Agency)과 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration)에서 LNT 모델을 발암위해성 평가를 위한 모델로 채택하였다(Table 1).<sup>14)</sup>

미국 방사선방호위원회(NCRP)는 1958년 LNT 모델을 방사선 방호에 도입하였다. 그리고 국제방사선방호위원회(ICRP)에서는 1959년에 LNT 모델을 도입하였으며 1991년에는 선량-선량률 효과인자(dose and dose-rate effectiveness factor, DDREF) 2.0의 값을 적용한 LNT 모델을 방사선 방호의 기준으로 채택하였다.<sup>13)</sup> 현재 국제적으로 대부분의 기구에서 LNT 모델을 지지하는 입장이지만 일부 연구자들은 비판적인 견해를 주장해왔다.<sup>2,15,16)</sup> LNT 모델에 대한 비판의 주요 내용에는 초기의 학문적 오류 혹은 비약, 다양한 생물학적 기전들(적응 반응 등), 방사선 사용으로 인한 이익의 제한 등이 포함되었다. 한때 프랑스 과학아카데미(French Academy of Sciences)에서도 LNT 모델을 부정한 적이 있었으나 점차 중립적 입장으로 변화되었다. 한편 유엔 방사선영향과학위원회(UNSCEAR)에서는 저선량 방사선 노출에 의한 발암 기전으로써의 염색체 변이와 돌연변이에 관한 연구를 종합하면, 역치가 있을 것 같지 않으며 선형적인 용량-반응 관련성이 최소한 10 mGy 까지는 관찰된다고 보고하였다.<sup>6)</sup>

한편 LNT 모델에 의해 산출된 위험도는 이론적인 위험의 크기로써 대규모 인구집단이 매우 낮은 유효선량(effective dose)

에 장기간에 걸쳐 노출되는 상황에 적용하는 것은 바람직하지 않다.<sup>17)</sup> 방사선 노출에 의한 위험도를 올바르게 산출하기 위해서는 개별 장기선량, 노출 시 연령, 성별 및 노출 특성 등 구체적인 정보들에 근거하여야 하기 때문이다.

### 3. 역학연구에서의 LNT (LNT in epidemiological studies)

#### 3.1. 미국 국립과학원(BEIR VII)

미국 국립과학원 내 전리방사선의 생물학적 영향(Biological Effects of Ionizing Radiation, BEIR) 분과에서는 저선량 전리방사선 노출과 건강 영향에 대해 주기적으로 보고하고 있다. 가장 최근 보고서는 2006년에 출판된 BEIR VII으로 다양한 역학 및 생물학 연구를 고찰하여 저선량 방사선 노출에 의한 가장 적합한 위험도 산출을 주요 목적으로 하였다.<sup>18)</sup> 이 보고서에서 현재까지의 과학적 근거들을 종합하면 방사선 노출과 고형암의 위험도는 선형적인 용량-반응 관련성의 가설과 일관적(consistent)이며, 이에 근거하여 저선량의 전리방사선 노출과 건강 영향을 추정하는 위험도 모델(BEIR risk models)을 개발하였다. 이 모델은 주로 일본 원폭생존자 역학연구에서 직접 관찰된 결과에 근거하였으며, 유방암과 갑상선 암의 경우엔 의료노출 역학연구 결과들을 함께 고려하였다. 고형암의 경우 LNT에 기초하되 DDREF 1.5값을 적용하였고 백혈병의 경우엔 DDREF 적용 없이 선형-이차 모델을 적용하였다. 이 모델은 현재까지도 가장 잘 알려진 방사선에 의한 암위해도 추계에 활용되고 있으며, 미국 인구집단에 적용 시 100 mSv의 단일 방사선 노출 시 평생 암위해도의 크기는 1%로 추정되었다. 이는 미국인이 평균적으로 전 생애기간 동안 100명 중 42명에서 암이 발생하는 것으로 알려져 있는데, 그중 1명이 방사선에 기인한 암이라고

**Table 1.** Key events in the history of LNT<sup>13,14)</sup>

References (year)	Specific events
Muller (1927)	Mutation findings - X-rays induce mutations in fruit flies
Olson and Lewis (1928)	LNT model proposed to account for evolutionary changes following Muller's discovery
Biological Effects of Atomic Radiation Committee, BEAR I (1956)	Proposes the use of linear dose-response model for germ cell mutation
National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP (1958)	Application of an LNT model to the induction of radiation-related mutations in somatic cells
International Commission on Radiological Protection, ICRP (1959)	The LNT model was introduced in ICRP publication 1
Environmental Protection Agency, EPA (1976)	Proposes guidelines for carcinogen risk assessment based on quantitative risk assessment. Recommended a linear dose-response model.
National Academy of Sciences, NAS (1977)	Recommended that EPA adopt LNT for carcinogen risk assessment
Food and Drug Administration, FDA (1979)	Replaced the modified Mantel-Bryan model with the LNT model for carcinogen risk assessment

해석되었다. 이러한 추정치는 여러 불확실성을 고려하면 다소 많거나 적을 수도 있지만, 전리방사선에 의한 암위해도가 LNT 모델을 따르면서도 위해도의 크기는 다른 주요 발암물질과 비교하여 특별히 크지는 않다는 것을 의미한다.

### 3.2. 유엔 방사선영향과학위원회(UNSCEAR)

유엔 산하의 방사선영향과학위원회(United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR)에서는 전리방사선의 발생원과 그로 인한 건강 및 환경 영향을 과학적으로 평가하는 것을 목적으로 한다. 이 위원회에서 현재까지 3차례(1994, 2000, 2008년)에 걸쳐 전리방사선 노출과 건강 영향에 관한 내용을 출판하였으며 최근 연구 결과들을 보완한 새로운 보고서가 출판될 예정이다. 2008년 출판된 보고서에 의하면 악성종양에 대한 용량-반응 관련성에 대해서 선형적 모델이 주된 모습이지만 일부 암의 경우 다양한 용량-반응 관련성이 관찰되었다(예를 들어 비흑색종은 상향곡선, 뼈암은 역치가 있는 선형모델, 백혈병은 선형-이차 모델 등).<sup>8)</sup> 따라서 UNSCEAR에서는 다양한 모델을 적용하여 인구집단과 노출 시나리오별로 암위해도를 추계하였으며, 산출 과정에서의 각 단계별 정보 및 불확실성(uncertainty)을 평가하였다.<sup>9)</sup> 용량-반응 모델의 선정 과정에서는 비역치선형 및 선형-이차 모델을 방사선 노출과 건강 영향을 설명하는 대표적인 모델로 활용하고 있다. 즉 UNSCEAR에서의 암위해도 추계는 과학적으로 정교한 모델을 적용하고자 LNT 모델에만 국한하지 않고 인구집단 및 노출 상황별로 다양한 모델을 비교하였다.

### 3.3. 국제 방사선방호위원회(ICRP)

국제 방사선방호위원회(International Commission on Radiological Protection, ICRP)에서는 방사선 역학 및 생물학을 포함한 여러 연구 결과를 근거로 DDREF 값을 적용한 LNT 모델이 방사선 방호의 신중한 기초(prudent basis)라는 입장을 유지하고 있다.<sup>10)</sup> 미국 보건물리학회에서는 역학연구들이 100 mSv 이하의 저선량 방사선 노출 시 유해한 건강 영향을 일관적으로 보여주지 않는다고 주장한 바 있다.<sup>3)</sup> 이에 대해 ICRP 의장과 일부 구성원들이 2017년 이후 보고된 주요 역학 연구들을 종합적으로 고찰하면, 저선량 방사선 노출에 의해서도 악성종양의 위해도가 유의하게 증가한다고 설명하였다.<sup>20)</sup> 이러한 결론은 미국 국립암연구소(US National Cancer Institute)에서 저선량 방사선 노출과 악성종양 역학 연구들에 대한 바이어스 평가 및 체계적인 문헌고찰 결과와도 같다.<sup>21)</sup> ICRP에서 방사선 방호 체계는 과학적 근거를 기본으로 하지만 불확실성이 남아 있는 경우 신중한 윤리적 가치 판단(value judgement)을 적용한다.<sup>22)</sup> ICRP는 1959년에도 당시 저선량 방사선 노출에 의한 백혈병 발생에서 역치의 존재에 대한 학문적 불확실성이 있었음에도 불구하고, 적은 선량이라도 그만큼의 위해도를 선형적으로

로 갖는다고 간주하는 것이 방사선의 위해도를 과소평가하지 않을 것으로 판단하여 방사선 방호에 적용한 바 있다.<sup>23)</sup>

### 3.4. 프랑스 방사선방호 및 원자력안전 연구소(IRSN)

프랑스 방사선방호 및 원자력안전 연구소(Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety, IRSN)에서도 저선량에서 LNT 모델의 사용에 대한 과학적 근거를 고찰하였다.<sup>13)</sup> 주요 내용으로는 LNT 모델의 역사와 논란, 방사선 노출과 악성종양에 대한 생물학과 역학 결과들에 대한 고찰 및 제한점, 방사선 방호 체계에서의 LNT 모델의 유용성, 방사선 위해(detriment) 지표 산출에서의 가정, 다른 발암물질과의 비교 등을 포함하였다. 이 고찰은 그동안 IRSN 내에서 LNT 모델을 둘러싼 내부적 논의를 근거로, 방사선 방호에서 LNT 모델 적용에 대한 내용들을 각 논점별로 정리한 특성을 가진다. 종합적으로 역학 결과들에서 저선량에 노출되더라도 선형적 암위해도 증가가 관찰되었으며 역치의 존재를 확인할 수 없었다고 정리하였다. 이러한 판단에 근거가 된 저선량 역학 연구들의 불확실성은 크지 않으며 대부분의 연구는 교란 작용과 바이어스의 영향으로 과소평가 되었으며, 따라서 방사선 방호관점에서 LNT가 현재까지의 모델 중 가장 합리적이고 더 좋은 대안이 아직 없다고 평가하였다. 또한 방사선 노출에 의해 건강 영향이 없는 실용적 역치(practical threshold)라는 개념이 프랑스 연구자에 의해 제시되기도 하였으나,<sup>16)</sup> 비록 역치가 존재한다고 하더라도 현재까지 연구 결과들에 의하면 매우 적은 선량일 것으로 판단하였다.

### 3.5. 미국 방사선방호위원회(NCRP)

미국 방사선방호위원회(National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP)에서는 방사선 방호에 있어서 LNT 모델에 대한 평가를 여러 차례(1980, 1993, 1997, 2001년) 실시한 바 있으며, 생물학 및 역학 결과를 종합하여 LNT가 가장 부합하는 모델이며 LNT를 부정할 만한 근거는 아직 없다고 보고한 바 있다.<sup>24)</sup> 특히 2018년에는 역학 연구들만을 대상으로 하여 LNT 모델을 지지하는 근거가 있는지를 평가하였다.<sup>11)</sup> 이러한 목적을 위해 우선 저선량 및 저선량률 방사선 노출과 악성종양에 대한 최근 개별 혹은 통합 역학 연구 29편을 선정하여 3가지 영역별(역학적 방법, 선량평가, 통계적 방법)로 질 평가를 진행하였으며, LNT 모델의 지지 정도를 4단계(지지하지 않음, 약한 지지, 보통 지지, 강한 지지)로 구분하였다. 고찰 결과 총 20개 연구(69%)에서 LNT 모델을 지지하는 것으로 나타났으며 질적으로 우수한 대규모 연구들은 대체로 LNT 모델을 지지하였다(Table 2). 이를 근거로 방사선 방호 목적으로 LNT 모델의 사용이 DDREF의 적용과 함께 지속되어야 한다고 평가하였다. 즉 미국 방사선방호위원회에서는 LNT 모델이 용량-반응 관련성을 완벽히 설명하는 데에는 제한점이 있지

**Table 2.** Ratings of the degree of support for the LNT model by the cancer studies reviewed<sup>11)</sup>

Study (or groups of studies)	Support for LNT model
Life Span Study (LSS), Japan atomic bombs	Strong
INWORKS (French, UK, US combined cohorts)	Strong
Tuberculosis fluoroscopic examinations and breast cancer	Strong
Childhood Japan atomic-bomb exposure	Strong
Childhood thyroid cancer studies	Strong
Mayak nuclear workers	Moderate
Chernobyl fallout, Ukraine and Belarus thyroid cancer	Moderate
Breast cancer studies, after childhood exposure	Moderate
<i>In utero</i> exposures, Japan atomic bombs	Moderate
Techa river, nearby residents	Moderate
<i>In utero</i> exposure, medical	Moderate
Japan nuclear workers	Weak-to-moderate
Chernobyl cleanup workers, Russia	Weak-to-moderate
U.S. radiologic technologists	Weak-to-moderate
Mound nuclear workers	Weak-to-moderate
Rocketdyne nuclear workers	Weak-to-moderate
French uranium processing workers	Weak-to-moderate
Medical x-ray workers, China	Weak-to-moderate
Taiwan radiocontaminated buildings, residents	Weak-to-moderate
Background radiation levels and childhood leukemia	Weak-to-moderate
<i>In utero</i> exposures, Mayak and Techa	No support
Hanford <sup>131</sup> I fallout study	No support
Kerala, India, high natural background radiation area	No support
Canadian worker study	No support
U.S. atomic veterans	No support
Yangjiang, China, high natural background radiation area	Inconclusive
CT examinations of young persons	Inconclusive
Childhood medical x rays and leukemia	Inconclusive
Nuclear weapons test fallout studies	Inconclusive

만, 현재까지의 지식수준에서 저선량 방사선에 의한 건강 영향을 방호하는 데 가장 유용한 모델로 판단하였다.

### 3.6 최근 주요 개별 역학 연구(recent epidemiological studies)

방사선 노출에 의한 건강 영향의 크기는 여러 효과변경 인자

(노출 특성, 개인 및 인구집단 요인)들에 따라 다르게 나타날 수 있다.<sup>25)</sup> 그럼에도 불구하고 다양한 방사선 노출 형태별 주요 역학 연구들은 대체로 저선량 방사선 노출과 암위해도 관련성이 LNT 모델을 따르는 것으로 보고하고 있다. 최근 대표적인 사례는 아래와 같다.

국제원전종사자 연구(International Nuclear WORKers Study, INWORKS)는 영국, 프랑스, 미국의 원전종사자 약 30만 명을 대상으로 추적하고 있는 후향적 코호트로서 2005년까지 추적하여 전체 암의 Gy당 초과상대위험도(excess relative risk)는 0.47 (90% CI=0.18~0.79)로 선형적 증가를 보고한 바 있다.<sup>26)</sup> 이후 10년을 더 추적한(1944~2016년) 최근 결과에서도 직업적 방사선 노출에 의한 초과상대위험도는 전체 암의 경우 Gy당 0.52 (90% CI=0.27~0.77)로 유의하게 선형적으로 증가하였다.<sup>27)</sup> 이때 종사자들의 개인별 평균 누적 대장선량(colon dose)은 20.9 mSv이었다. 선량의 노출 범위를 저선량으로 제한하였을 때도 고형암 위해도는 일관되게 증가되었다. 즉 200 mGy 노출까지 제한하였을 때는 초과상대위험도가 0.97 (90% CI=0.55~1.39), 100 mGy까지는 1.12 (90% CI=0.45~1.80), 50 mGy까지는 1.38 (90% CI=0.20~2.60)로 유의하게 증가하였다. 백혈병(CLL 제외)의 경우 기존에 Gy당 초과상대위험도가 2.96 (90% CI=1.17~5.21)으로 유의한 선형적 증가가 관찰된 바 있으며,<sup>28)</sup> 2016년까지 추적한 최근 결과에서도 백혈병(CLL 제외)의 초과상대위험도가 Gy당 2.68 (90% CI=1.13~4.55), 다발성골수종은 1.62 (90% CI=0.06~3.64)로 유의하게 선형적으로 증가하였다.<sup>29)</sup>

EPI-CT (EPIdemiological study to quantify risks for paediatric Computerized Tomography and to optimize doses)는 국제암연구소(IARC)에서 CT 촬영과 건강 영향을 파악하고자 유럽 9개국 약 90만 명의 소아청소년을 추적관찰하는 코호트 연구이다. 이 연구에서 뇌종양에 대한 초과상대위험도가 100 mGy 당 1.27 (95% CI=0.51~2.69)로 선형적으로 유의하게 증가하였다.<sup>30)</sup> 연구대상자의 5년 잠재기를 둔 평균 누적 뇌선량(brain dose)은 47.4 mGy였으며, 50 mGy까지의 선량으로 국한한 경우에서도 유의한 위해도 증가가 관찰되었다. 전체 혈액 종양의 경우는 평균 골수 선량이 15.6 mGy로 저선량이지만 100 mGy 증가당 초과상대위험도가 1.96 (95% CI=1.10~3.12)으로 유의하게 증가하는 양상이었으며 역치없는 선형적 용량-반응 관련성을 보였다.<sup>31)</sup>

### 4. 위해도의 크기(magnitude of risk)

LNT 모델 자체는 위해도의 크기를 직접 제시하지 않는다. LNT 모델에 의하면 아무리 적은 선량이라도 그 선량값에 비례하는 만큼의 위해도가 이론적으로 존재하기 때문에 LNT 자체를 인정하는 것이 마치 높은 위해도를 의미하는 것으로 잘못 이해되기도 한다. 그러나 위해도의 크기는 LNT의 용량-반응

관련성에서 기울기의 크기에 따라 달라지므로 LNT 모델 자체와 위해도의 크기는 구별된다. 실제로 EPI-CT 연구에서 유의한 역치 없는 선형적 위해도 증가가 관찰되었지만, 건강 영향의 절대 규모를 살펴보면 뇌 CT를 한번 촬영한 어린이 1만 명당 1명이 향후 5~15년 사이에 방사선으로 인해 뇌종양이 발생하는 수준이었다(Table 3).<sup>30)</sup> 혈액 종양의 경우도 방사선 노출량에 비례하여 역치 없는 선형적 모양으로 초과상대위험도가 약 2배 증가하였지만, 위해도 크기는 CT를 촬영하는 1만 명의 어린이 중 1.4명에서 12년 후에 혈액 종양이 발생하는 규모였다.<sup>31)</sup> 이러한 결과는 CT 촬영이 비록 매우 적은 위해도를 가질 수 있지만 임상적으로 정당화된 상황에서 반드시 필요하다는 것을 의미한다. INWORKS 연구에서도 원전 종사자들의 방사선 노출 조건하에서 위해도의 크기는 전체 암 중 약 1% 정도로서, 1,000명 중 91명의 고형암 사망이 있었고 그중에서 1명이 원전 작업 중 방사선에 의한 것으로 추정되었다(Dominique Laurier, personal communication, 2023). 혈액종양의 위해도는 더욱 낮아 1만 명의 종사자들 중 35년간 직업적 방사선 노출에 의한 추가적인 사망은 1명으로 산출되었다.<sup>29)</sup> 즉, 위 연구들 모두 역학적으로 LNT 모델을 강하게 지지하고 있으면서도 그 위해도의 크기는 CT가 갖는 유용성 그리고 방사선 작업으로 인한 이익에 비해 월등히 적다는 것을 보여주었다. 저선량 방사선 노출이 악성종양 증가와 인과성이 있다는 것과 그 크기가 얼마나 되는냐는 구별해서 파악해야 할 주제이다.<sup>32)</sup>

LNT 모델을 저선량 만성 노출에 적용할 경우 위해도 크기를 보정하기 위해서 DDREF 값을 적용하고 있다. 실험실적 연구에 의하면 같은 양의 방사선에 노출되더라도 한 번에 많은 양을 받는 경우보다 여러 번 나누어 받는 경우가 세포 손상의 회복이 잘되었기 때문이다. DDREF 값을 역학적으로 산출하기 위해서는 두 가지 방법이 적용된다. 첫째, 저선량률(low dose-rate) 연구들에 대한 용량-반응 위해도를 일본 원폭생존자 연구에서의 위해도로 나누어주고 그 수치를 역산하는 것으로, 산출된 값은 1~2 사이로 보고되었다.<sup>33)</sup> 둘째는 저선량(low-dose) 영향을 평가하고자 일본 원폭생존자 연구에서 선형모델의 기울기와 선형-이차 모델에서의 선형구간 기울기를 나누어 주며, 이렇게

산출된 값은 사망 및 발생자료, 추적 기간 및 장기별로 다르지만 대략 1.0을 크게 초과하지 않았다.<sup>34)</sup> 이러한 결과들은 방사선 위해도의 크기가 저선량 및 저선량률 노출 시 고선량 및 고선량률에서와 크게 다르지 않다는 것을 의미한다. 따라서 최근 주요 국제기구들에서 점차 DDREF 값의 적용을 폐지(즉, 1.0의 값을 부여)하는 추세로 바뀌고 있다.<sup>35)</sup>

LNT 모델을 둘러싼 사회적 논란은 LNT 자체의 문제라기보다는 주로 위해도의 크기를 해석하는 데서 발생한다. 예를 들어 방사선 방호에서 LNT 모델을 적용할 경우 많은 노력과 비용이 수반되며, 매우 낮은 방사선 노출로 인한 불필요한 정신적 스트레스가 실제 방사선으로 인한 건강 영향의 피해보다 더 클 수도 있다. LNT 모델은 유해 물질이 있는 경우 잠재적인 건강 영향이 이론적으로 존재할 수 있다는 것을 의미하는 것이지만 반드시 큰 위해도를 의미하는 것은 아니다. 따라서 LNT 모델을 인정하는 것은 노출이 전혀 없어야 함을 의미하는 것은 아니라, 합리적으로 달성 가능한(reasonably achievable) 낮은 선량을 권고하는 것이다. 방사선의 위험성을 간과하거나 반대로 과잉 반응을 예방하기 위해서는 저선량 방사선의 건강 영향 및 LNT 모델에 대한 이해가 필수적이다.

### III. 결 론

LNT 모델은 역학연구에서 관찰되는 여러 용량-반응 관련성 중 하나로써 방사선 방호를 비롯하여 환경보건 분야에서 활발히 연구 및 활용되고 있다. LNT 모델의 다양한 이해를 위해서는 학문 및 실용적 시각으로 구분하여 살펴볼 필요가 있다. 학문적 차원에서는 용량-반응 관련성에 대한 가장 올바른(valid) 모델을 파악하는 것이고, 실용적 차원에서는 비록 완벽하지 않더라도 가장 유용하게(usefully) 활용할 수 있는 모델을 선택하는 것이기 때문이다. 학문적으로는 다양한 용량-반응 관련성들이 인구집단별 혹은 사용된 역학 지표별로 관찰되는 것이 자연스러우나, 실용적으로는 여러 모델 중 하나를 선택하는 과정에서 현실적 논란이 발생할 수도 있다. 그런데 LNT 모델 자체는 직접적으로 높은 위해도를 나타내지 않는다. LNT 모델을

**Table 3.** Relative risks and attributable absolute risks in the INWORKS and EPI-CT cohorts

Study	Cancer (index)	Excess relative risk	Absolute risk	Reference
INWORKS	Solid cancer (mortality)	0.52/Gy (90% CI=0.27~0.77)	1 per 1,000 workers	Richardson et al. 2023 <sup>27)</sup>
	Leukemia (mortality)	2.68/Gy (90% CI=1.13~4.55)	1 per 10,000 workers	Leuraud et al. 2024 <sup>29)</sup>
EPI-CT	Brain cancer (incidence)	1.27/100 mGy (95% CI=0.51~2.69)	1 per 10,000 children	Hauptmann et al. 2023 <sup>30)</sup>
	Hematological cancer (incidence)	1.96/100 mGy (95% CI=1.10~3.12)	1.4 per 10,000 children	Bosch de Basea Gomez et al. 2023 <sup>31)</sup>

둘러싼 사회적 논란의 본질은 모델 자체보다도 위해도의 크기를 어떻게 해석하고 어느 정도의 위해도를 받아들일 수 있는지에 있다고 할 수 있다. 저선량 방사선 노출에 의한 암위해도 증가의 인과성을 인정하고 동시에 매우 낮은 위해도에 대해서는 합리적인 수용이 필요하다.

학문적 시각에서 LNT는 역학적으로 가장 흔히 관찰되는 용량-반응 관련성으로써 국제적인 많은 연구에서 방사선 노출에 따라 역시 없이 선형적으로 증가하는 모양을 보여주고 있다. 동시에 건강 영향의 종류와 인구집단의 특성에 따라 LNT가 아닌 용량-반응 관련성(주로 선형-이차 혹은 역시 있는 선형모델)들이 관찰된다. 따라서 역학적으로 LNT는 주요 모델 중 하나이지만 유해 물질과 건강 영향의 모든 현상을 설명하는 유일한 모델은 아니다. 한편 실용적인 시각에서 LNT 모델은 유해 물질 관리에 있어서 여러 국제기구에서 일관적으로 가장 합리적인 모델로서 평가되고 있다. LNT 모델이 방사선 방호에 있어서 가장 유용하게 활용되고 있고 현재까지 다른 모델들이 방사선 방호에 더 유용하다는 근거를 찾을 수 없기 때문이다. 이와 같은 상황에서 LNT를 포함하여 여러 모델의 불확실성을 인정하고 용량-반응 관련성에 관한 학문적 연구와 실용적 활용을 지속적으로 보완해 나가는 것이 중요하다.

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

- White RH, Cote I, Zeise L, Fox M, Dominici F, Burke TA, et al. State-of-the-science workshop report: issues and approaches in low-dose-response extrapolation for environmental health risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(2): 283-287.
- Calabrese EJ, Selby PB, Giordano J. Ethical challenges of the linear non-threshold (LNT) cancer risk assessment revolution: history, insights, and lessons to be learned. *Sci Total Environ.* 2022; 832: 155054.
- Health Physics Society. Position statement of the health physics society PS010-4: radiation risk in perspective. *Health Phys.* 2020; 118(1): 79-80.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 100D. Lyon: WHO; 2012.
- Lee WJ. Radiation epidemiology. Seoul: Korea University Press; 2022. Korean.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2020/2021 report volume III scientific annex C: biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation. New York: United Nations; 2021.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2012 report to the general assembly, with scientific annexes A and B. New York: United Nations; 2015.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2006 report to the general assembly, with scientific annexes. Volume I. Annex A and B. New York: United Nations; 2008.
- Hamada N, Azizova TV, Little MP. An update on effects of ionizing radiation exposure on the eye. *Br J Radiol.* 2020; 93(1115): 20190829.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). ICRP publication 103: the 2007 recommendations of the international commission on radiological protection. *Ann ICRP.* 2007; 37(2-4): 1-332.
- Shore RE, Dauer LT, Beck HL, Caffrey EA, Davis S, Grogan HA, et al. Commentary no. 27 - implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. Bethesda: National Council on Radiation Protection and Measurements; 2018.
- World Health Organization (WHO). Health risk assessment from the nuclear accident after the 2011 Great East Japan earthquake and tsunami, based on a preliminary dose estimation. Geneva: WHO Press; 2013.
- Laurier D, Billarand Y, Klokov D, Leuraud K. The scientific basis for the use of the linear no-threshold (LNT) model at low doses and dose rates in radiological protection. *J Radiol Prot.* 2023; 43(2): 024003.
- Calabrese EJ. Origin of the linearity no threshold (LNT) dose-response concept. *Arch Toxicol.* 2013; 87(9): 1621-1633.
- Cardarelli J 2nd, Hamrick B, Sowers D, Burk B. The history of the linear no-threshold model and recommendations for a path forward. *Health Phys.* 2023; 124(2): 131-135.
- Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology.* 2009; 251(1): 13-22.
- Boice JD Jr. The linear nonthreshold (LNT) model as used in radiation protection: an NCRP update. *Int J Radiat Biol.* 2017; 93(10): 1079-1092.
- National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. Washington DC: The National Academies Press; 2006.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2019 report to the general assembly, with scientific annexes. Annex A and B. New York: United Nations; 2020.
- Rühm W, Laurier D, Wakeford R. Cancer risk following low doses of ionising radiation - current epidemiological evidence and implications for radiological protection. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2022; 873: 503436.
- Berrington de Gonzalez A, Daniels RD, Cardis E, Cullings HM,

- Gilbert E, Hauptmann M, et al. Epidemiological studies of low-dose ionizing radiation and cancer: rationale and framework for the monograph and overview of eligible studies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2020; 2020(56): 97-113.
22. Cho KW, Cantone MC, Kurihara-Saio C, Le Guen B, Martinez N, Oughton D, et al. ICRP Publication 138: ethical foundations of the system of radiological protection. *Ann ICRP.* 2018; 47(1): 1-65.
  23. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Recommendations of the international commission on radiological protection. ICRP Publication 9. Oxford: Pergamon Press; 1966.
  24. Upton AC, James Adelstein S, Brenner DJ, Clifton KH, Finch SC, Hall EJ, et al. Report no. 136 - evaluation of the linear-nonthreshold dose-response model for ionizing radiation. Bethesda: National Council on Radiation Protection and measurements; 2001.
  25. Berrington de Gonzalez A, Bouville A, Rajaraman P, Schubauer-Berigan M. Ionizing radiation. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, editors. *Cancer epidemiology and prevention* (4th ed). New York: Oxford University Press; 2017 . p. 227-248.
  26. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ.* 2015; 351: h5359.
  27. Richardson DB, Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, et al. Cancer mortality after low dose exposure to ionising radiation in workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS): cohort study. *BMJ.* 2023; 382: e074520.
  28. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol.* 2015; 2(7): e276-e281.
  29. Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Bertke S, et al. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma mortality after low level exposure to ionizing radiation: updated findings from an international cohort study of nuclear workers (INWORKS). *Lancet Haematol.* [In Print]
  30. Hauptmann M, Byrnes G, Cardis E, Bernier MO, Blettner M, Dabin J, et al. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(1): 45-53.
  31. Bosch de Basea Gomez M, Thierry-Chef I, Harbron R, Hauptmann M, Byrnes G, Bernier MO, et al. Risk of hematological malignancies from CT radiation exposure in children, adolescents and young adults. *Nat Med.* 2023; 29(12): 3111-3119.
  32. Lee WJ. Epidemiology of low-dose ionizing radiation exposure and health effects. *J Environ Health Sci.* 2023; 49(1): 1-10. Korean.
  33. Shore R, Walsh L, Azizova T, Rühm W. Risk of solid cancer in low dose-rate radiation epidemiological studies and the dose-rate effectiveness factor. *Int J Radiat Biol.* 2017; 93(10): 1064-1078.
  34. Little MP, Hamada N. Low-dose extrapolation factors implied by mortality and incidence data from the Japanese atomic bomb survivor life span study data. *Radiat Res.* 2022; 198(6): 582-589.
  35. Rühm W, Woloschak GE, Shore RE, Azizova TV, Grosche B, Niwa O, et al. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. *Radiat Environ Biophys.* 2015; 54(4): 379-401.

#### 〈저자정보〉

이원진(교수)