

된장 섭취에 의한 *Helicobacter pylori*의 성장 억제

김형락^{1,2} · 김영휴² · 박성찬¹ · 김미선¹ · 백근식¹ · 조현욱¹ · 성치남^{1*}

¹순천대학교 생물학과, ²성가롤로병원

Received October 30, 2007 / Accepted December 17, 2007

Growth Inhibition of *Helicobacter pylori* by Ingestion of Fermented Soybean Paste. Hyung Rak Kim^{1,2}, Young Hyu Kim², Seong Chan Park¹, Mi Sun Kim¹, Keun Sik Baik¹, Hyun Wook Cho¹ and Chi Nam Seong^{1*}. ¹Department of Biology, Suncheon National University, Suncheon 540-742, Korea, ²Saint Carlo Hospital, Suncheon 540-719, Korea - The aim of this study was to estimate the ingestion effect of fermented soybean paste on the growth inhibition of *Helicobacter pylori*. Anti-*H. pylori* effect of the aqueous extract of soybean paste and cell-free supernatant of the isolates from soybean paste were determined using agar diffusion method. Soybean paste and the isolates inhibited the growth of *H. pylori*. Effect of soybean paste ingestion was estimated using urea breath test against infected volunteers showing no symptom of gastric disease. When 10 g of soybean paste was ingested 3 times a day for 6 weeks, average value of $P = \Delta^{13}C (T_1 - T_0)$ decreased from $P=58$ to $P=28$. This result indicated that fermented soybean paste was effective to inhibit the growth of *H. pylori* in gastric tissue.

Key words : Fermented soybean paste, *Helicobacter pylori*, ingestion, urea breath test

서 론

1984년 Marshall 등은 위 점막에 기생하는 나선균을 분리하여 *Campylobacter pylori*로 보고하였다[21]. 위염환자의 위 점막에 서식하는 세균의 형태적 특징이 *Campylobacter* 속과는 다르기 때문에 이 세균을 *Helicobacter pylori*로 명명하였다[9]. *H. pylori*는 갈매기모양의 만곡형의 그람음성 세균으로 크기는 $2.7 \times 0.4 - 1.2 \mu m$ 정도이다. 미호기성이며 최적 산소 분압은 2-8% 이고, 10% CO₂ 조건에서 배양할 수 있다[8]. *H. pylori*는 위 점막에서만 서식 하는 것으로 알려져 있으며, 사람 외에 원숭이와 생쥐 등에서도 감염이 가능하나 동물로부터 사람으로의 감염은 용이하지 않은 것으로 알려져 있다[28].

세계인구의 약 50%가 *H. pylori*에 감염되어 있으며[10], 우리나라의 경우 성인은 69~75%, 15세 이하에서는 17.2%가 감염되어 높은 감염률을 보이고 있다[2,14,17]. *H. pylori*에 감염되면 균주의 다양성과 감염자들의 감수성에 따라 급성위염, 만성 활동성위염, 미란, 만성 위축성위염, 비례양성 소화불량증, 위궤양, 십이지장궤양 등 상부 위장관 병변을 유발하게 된다[10]. 이 균과 위암과의 연관성이 밝혀짐에 따라[7], International Agency for Research on Cancer (IARC)는 이 세균을 위암의 제 1군 발암인자로 규정하였다.

H. pylori 감염의 진단은 침습적인 방법과 비침습적인 방법으로 나눌 수 있다. 침습적인 방법은 내시경으로 채취한 조직을 이용하는 방법으로 세균배양검사, 조직염색, 신속 요소반응검사가 있다. 이중 세균배양검사는 세균 배양이 어렵

고 배양 기간이 길어 임상적으로 이용하기는 어렵지만, 조직염색을 통하여 세균을 관찰하는 방법과 신속 요소반응검사는 임상에 많이 이용되고 있다. 비침습적인 방법은 혈액을 이용한 혈청학적 검사와 호기를 이용한 요소호기검사가 있다[18]. 요소호기검사는 내시경을 이용한 조직검사에 비해 간편하고 비용이 절감 될 뿐 아니라 *H. pylori* 감염의 밀도와 상관관계를 나타내어 민감도가 높다[22].

H. pylori 치료를 위한 제균 방법으로 항생제를 중심으로 하는 삼제(omeprazole, amoxicillin, clarithromycin) 복합요법과 사제(omeprazole, bismuth, metronidazole, amoxicillin) 복합요법을 사용하고 있으며, 이들 치료법에 의해 약 90%의 제균율을 나타낸다[4,15,24]. 그러나 항생제에 의한 제균법은 항생제 부작용 및 항생제에 대한 세균의 내성 등을 나타내는 어려움이 있다[26]. 이러한 문제들을 해결하기 위한 치료방법의 하나로 식품에서 *H. pylori*를 억제시킬 수 있는 물질을 탐색하는 연구가 진행되고 있다. 즉, 유산균이 함유된 발효유[25], *H. pylori*에 면역된 닭으로부터 얻은 난황항체[31], 포도주[3], 비타민 C[5] 및 녹차의 catechin[4], 마늘의 thiosulfinate[29], *Pistacia lentiscus*의 추출물인 mastic[30] 등이 좋은 효과가 있다고 보고되고 있다.

된장은 대두를 자연에 존재하는 미생물로 장기간 발효시켜 만든 우리나라의 대표적인 발효식품으로서 곡류 단백질에 부족한 필수 아미노산 및 지방산, 유기산, 미네랄, 비타민 등을 보충해 주는 영양식품이다[6]. 또한 된장의 발효 시 대두 단백질로부터 생성된 펩타이드는 다양한 생리활성을 나타낸다[13]. 이외에 된장은 항암 효과[11], 혈압강하, 항산화, 면역 조절기능, 항콜레스테롤, 혈전용해능이 있다고 알려졌다[16,32]. 특히 된장을 비롯한 대두식품의 섭취가 *H. pylori*

*Corresponding author

Tel : +82-61-750-3613, Fax : +82-61-750-5459

E-mail : scnu@scnu.ac.kr

의 감염과 위염의 위험을 줄인다는 증거들이 발표되고 있다 [1,12,19].

본 연구의 목표는 우리나라 전통 발효식품인 된장의 *H. pylori*에 대한 억제효과와 된장의 섭취가 *H. pylori*성 위염 치료에 대한 효과를 밝히는 데 있다. 재래식 방법으로 제조된 된장 추출물과 이 된장으로부터 분리된 미생물의 *H. pylori*에 대한 항균능력을 분석하였다. 그리고 된장의 섭취시 *H. pylori*성 위염 치료에 대한 효과는 요소호기검사를 통해 판정하였다.

재료 및 방법

검체로부터 *H. pylori*의 분리

내시경 기구를 사용하여 소화성 궤양 및 위염증상의 소견을 보이는 환자의 유문으로부터 2 cm내의 위 점막에서 조직을 얻었다(Fig. 1-a,b). 세균의 분리는 우혈청(100 ml/l)이 첨가된 Mueller-Hinton agar 배지(BBL)를 이용하였다. 이 때 곰팡이와 그람양성균의 성장을 억제하기 위해 배지에 vancomycin (10 mg/l), amphotericin B (10 mg/l), nalidixic acid (5 mg/l)를 첨가하였다[23]. 검체가 도달된 배지를 37°C에서 10%의 CO₂ 농도가 유지된 미호기성 상태에서 7일간 배양하였다. 분리 균은 brain heart infusion egg yolk agar (BHIE)에 계대 배양하여 붉은 집락을 형성시켰다(Fig. 1-c). 세균 집락을 그람염색(Fig. 1-d)과 urease, catalase 그리고 oxidase 반응을 조사하였다. *H. pylori*로의 최종 판정은 *H. pylori*의 urease A

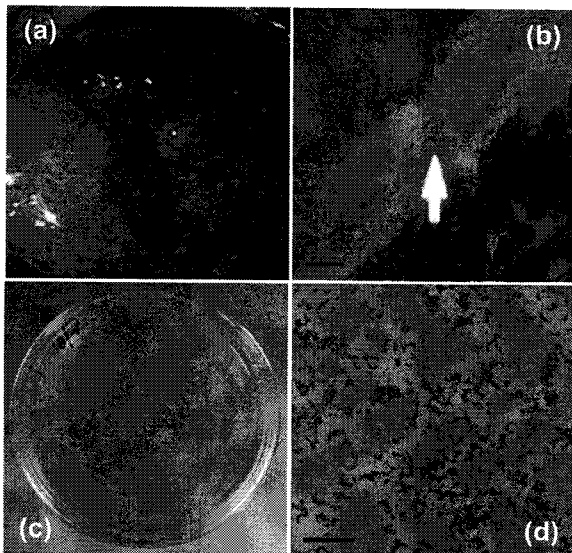


Fig. 1. Endoscopy showing the gastric inflammation and ulcer (a; arrow), Hematoxylin-eosin stain of *H. pylori* associated with gastric tissue (b; arrow), colonies of *H. pylori* grown on Mueller-Hinton agar containing 10% cow serum (c) and Gram stain of *H. pylori* isolate (d). Bar = 20 μm for (b) and (d).

유전자 (*ureA*)의 존재를 PCR 증폭을 통해 확인하였다. DNA 분리는 Pitcher *et. al.* [27]의 방법으로 추출하였다. *ureA* 유전자 증폭을 위해 primer로는 HEPY1 (2811-2840; 5'-GCG GCT GAA TTG ATG CAA GAA GG-3')와 HYPY2 (3310-3333; 5'-GCC ATG AAA ACC ACG CTC TTT AGC-3')를 사용하였다. PCR을 위한 reaction mixture의 구성은 template DNA 10 ng, 200 μM dNTP, 10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 40 mM KCl, 0.15 mM MgCl₂, 3 mM MgSO₄, 20 μg BSA, 1U *Taq* polymerase 그리고 HEPY1와 HEPY2 각각 0.5 μM로 총 부피를 50 μl로 하였다. PCR증폭은 GenAmp™ PCR System 9700 (Applied Biosystem)을 이용하였으며 전변성은 94°C에서 3분간 수행하였고, 변성 (94°C, 30초), 복원 (50°C, 30초), 신장 (72°C, 40초) 반응을 총 30회 반복하고 후신장 (72°C, 10분)을 수행하였다. PCR 산물은 1% agarose gel에 전기영동 한후 517 bp 크기를 확인하였다. 이 때 대조균으로는 *H. pylori* ATCC 26695를 사용하였다.

된장에 의한 *in vitro*에서의 *H. pylori* 성장 억제

본 연구에 사용된 된장은 순수 한국산 콩과 천일염을 사용하고 방부제를 첨가하지 않은 기존의 재래식 제조과정으로 제조된 제품을 선정하여 실험하였다. 된장 25 g을 멸균 증류수 20 ml에 희석하여 잘 섞은 후 원심분리(3,000rpm, 15분)시켰다. 상층액 5 ml에 10% formalin 20 μl를 첨가하고 1시간 동안 실온에서 무균상태로 방치하여 formalin을 제거하였다. 멸균된 여과지 디스크에 50-1,000 μl의 상층액을 흡수시켜 60°C 건조기에서 24시간 건조시켰다. 우혈청(10%)이 첨가된 Mueller-Hinton agar (BBL)에 분리균과 대조균을 각각 도달한 후 건조된 여과지를 접종하여 37°C에서 5일간 배양한 후 한천확산방법으로 억제환의 크기를 측정하였다. 음성 대조균으로는 0.85% 생리 식염수 1 ml와 10% formalin 100 μl를 동일한 방법으로 각각 여과지에 흡수시켜 사용하였다.

된장으로부터 미생물 분리 및 동정

재래식 방법으로 제조된 된장에 존재하는 세균의 분리를 위한 배지로는 각각 5% 혈액을 첨가한 tryptic soy agar (TSA)와 nutrient agar (NA), Sabourand dextrose agar (SDA)를 사용하였으며 평판 도말법을 이용하여 접종하고 37°C에서 24시간 배양하였다. 분리된 세균의 동정은 Vitek card (BAC) (bioMérieux, France)으로 1차 동정하고, 동정되지 않는 세균의 경우 API 50CHB와 API 50CHL (bioMérieux, France)를 이용하여 동정하였다.

분리균에 의한 *in vitro*에서의 *H. pylori* 성장 억제

된장으로부터 분리된 세균을 tryptic soy broth 10 ml에 접종하고 2일 배양 후부터 10일까지 각각 1 ml를 채취하여 10% formalin 5 μl를 첨가한 후 막여과지로 여과하여 여과액

을 멸균된 여과지 디스크에 흡수시켰다. 환자의 위 점막으로부터 분리된 *H. pylori*와 대조균주에 대한 생장 억제능은 위와 동일한 방법으로 실시하였다.

된장 섭취

위장에 관련된 증상이 없는 성인 남녀 100명의 자원자를 선정하였다. 보건자를 선발하기 위해 혈청학적 검사를 통해 양성반응을 보인 42명을 2차 선발하였다. 실험에 대한 목적과 방법 등을 설명한 후 동의를 얻은 후 혈청 분석과 호기검사를 실시하였다. 실험 대상자의 혈청 분석은 Rapid EASY TEST *H. pylori* kit (Asan, Korea)와 Plato 장비(Rosys, Switzerland)를 이용한 EIA 방법[20]을 이용하였다. 2차 대상자에 대해 ¹³C-요소 호기검사를 실시하여 Δ¹³C (T₁-T₀) 값(P)이 38 이상자인 26명을 최종 실험 대상으로 선발하였다. 26명의 대상자는 20대 23명, 30대 2명, 40대 1명이었다. 성별로는 남자 9명, 여자 17명이었다. 대상자의 된장 섭취는 2003년 8월 18일부터 6주간에 걸쳐 실시하였다. 제1군(14명)은 하루 1회 5 g씩 3회(1일 총 15 g)를, 제2군(12명)은 1회 10 g씩 3회(1일 총 30 g)를 섭취하였다. 된장 섭취는 식사 시 야채와 동시에 섭취하도록 하였다. 대상자들의 된장 섭취 여부는 매일 확인하였다. 된장의 섭취가 *H. pylori*에 의한 감염 강도에 미치는 효과는 된장 섭취 전후 ¹³C-요소 호기검사를 실시하였다.

¹³C-요소 호기검사

H. pylori kit에 의한 감염의 유무와 감염 강도를 판정하기 위해 요소 호기검사를 실시하였다. ¹³C-urea 75 mg을 물 100 ml에 용해시켜 섭취하게 한 후 자연호흡으로 호기를 채취하여 Helikit (Isodiagnostika, Canada)와 HeliView (Medichems, Korea)를 이용하여 요소호기검사 실시하였다. ¹³C-urea의 섭취 전(T₀)과 섭취 30분 후(T₁)의 ¹³CO₂의 농도 변화 (P=¹³CO₂ (T₁-T₀))가 4% 이상일 때 양성으로 판정하였다.

결과 및 고찰

검체로부터 *H. pylori*의 분리

조직 검체를 우혈청과 vancomycin, amphotericin B 그리고 nalidixic acid가 첨가된 Mueller-Hinton agar 배지에서 배양한 결과 이슬방울 모양의 특징적인 무색투명한 집락이 형성되었다(Fig. 1-c). 분리된 균은 생리적 시험과 염색을 통해 확인하였으며(Fig. 1-d), *H. pylori*에 특이적인 *ureA* 유전자의 DNA 절편을 확인하여 *H. pylori*로 동정하였다(Fig. 2).

된장 추출물에 의한 *in vitro*에서의 *H. pylori* 생장 억제

된장 추출물은 *H. pylori*의 생장을 억제하였으며, *H. pylori* ATCC 26695와 분리균에 대한 억제에는 큰 차이가 나타나지 않았다. 음성 대조균으로 사용한 생리 식염수와 formalin에

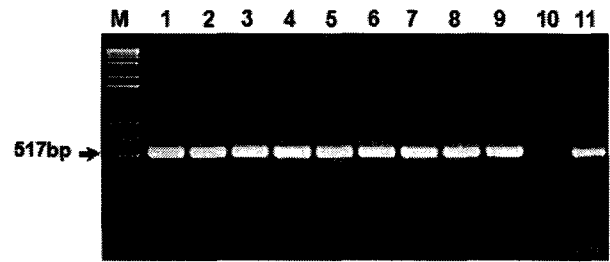


Fig. 2. PCR products of *H. pylori* strains studied. M, DNA ladder; lane 1-9, isolates; lane 10, negative control; lane 11, positive control (*H. pylori* ATCC 26695).

의해서는 억제환이 나타나지 않아(Fig. 3-a) 억제환은 된장 추출물에 의한 것임을 확인하였다. 된장 추출물 100 μl가 흡수된 여과지의 억제환은 직경 14 mm이며 농도에 따라 억제환의 크기가 증가하여 500 μl 이상 흡수된 여과지는 50 mm 이상의 억제환을 형성하였다(Fig. 3-b,c). 즉, 전통적 방법으로 제조된 된장의 물 추출물은 *H. pylori*의 생장을 억제함을 확인하였다.

분리된 미생물에 의한 *in vitro*에서의 *H. pylori* 생장 억제

된장으로부터 분리된 세균의 95균주를 Vitek card (BAC, GNI), API 50CHB, API 50CHL을 이용하여 동정한 결과 그람양성 간균은 *Bacillus* 속 10종, 그람음성 간균은 *Alcaligenes* 속, *Acinetobacter* 속 그리고 *Morganella* 속이 각각 1종 동정되

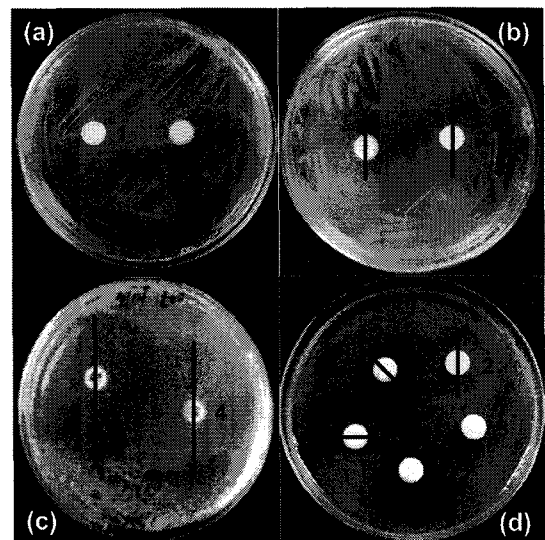


Fig. 3. Photograph showing the growth inhibition of *H. pylori* by fermented soybean paste extract and cell-free culture supernatant of the isolates from the fermented soybean paste. (a), negative control (1, saline; 2, formalin); (b, c), soybean paste extract (1, 200 μl; 2, 350 μl; 3, 500 μl; 4, 750 μl); (d), culture supernatants of the isolates (1, *Bacillus sphaericus*; 2, *B. licheniformis*; 3, *B. subtilis*; 4, *B. pumilus*; 5, *Alcaligenes faecalis*).

Table 1. Growth inhibition of *H. pylori* by cell-free culture supernatants of bacterial isolates from fermented soybean paste

Bacterial isolate	No. of isolate	Diameter of clear zones (mm) after 7 day culture
<i>Bacillus sphaericus</i>	18	32±2.4*
<i>Bacillus licheniformis</i>	9	23±2.1
<i>Bacillus pumilus</i>	8	-
<i>Bacillus subtilis</i>	6	-
<i>Bacillus thuringiensis</i>	6	-
<i>Bacillus megaterium</i>	5	18±1.5
<i>Bacillus stearothermophilus</i>	3	20±2.1
<i>Bacillus firmus</i>	3	25±2.8
<i>Bacillus lentus</i>	3	25±2.6
<i>Bacillus brevis</i>	3	-
<i>Alcaligenes faecalis</i>	9	18±1.3
<i>Acinetobacter lwoffii/junii</i>	8	22±2.4
<i>Morganella morganii</i>	5	26±1.9
Unidentified	6	24±4.1
Unidentified	3	-

*: standard deviation.

었으며, 9개의 세균은 동정되지 않았다(Table 1). *Bacillus sphaericus*, *B. licheniformis*, *B. megaterium*, *B. stearothermophilus*, *B. firmus*와 *B. lentus*는 각각 19-32 mm의 억제환을 나타냈으며, *Alcaligenes faecalis*, *Acinetobacter lwoffii/junii*, *Morganella morganii*도 18-26 mm의 억제환을 나타냈다. 또한 미동정된 세균 중 6개 균주도 평균 24 mm의 억제환을 나타내 총 69개 분리균의 액체 배양액이 *H. pylori*의 성장을 억제하였다(Table 1)(Fig. 3-d). 즉, 된장의 발효과정에 관여하는 많은 세균들의 대사산물이 *H. pylori*의 성장을 억제하는 것을 확인하였다. 대사산물 중 어떠한 성분이 *H. pylori*의 성장 억제 물질로 작용하는 지에 대한 연구가 더 필요하다고 사료된다.

된장 섭취에 의한 *H. pylori*의 억제효과

1일 15 g의 된장을 섭취한 지원자의 경우 ¹³C-요소 호기검사 결과 된장 섭취 전의 P=38-80으로 평균 P=59 이었으며, 된장 섭취 후의 P=30-68으로 평균 P=50으로서 약 15.3%의 감소효과가 있었다. 1일 30 g의 된장을 섭취한 지원자의 경우 섭취 전의 P=40-82으로 평균 P=58이었으며, 된장 섭취 후의 P=14-40으로 평균 P=28로서 약 51.7%의 감소효과가 있었다(Fig. 4).

된장을 섭취한 지원자 중 *H. pylori*의 감염이 완전히 제거된 지원자는 없었다. 또한 된장의 섭취와 위벽 *H. pylori*의 밀도 감소 관계를 정량적으로 평가할 수 없었다. 된장을 비롯한 대두식품이 *H. pylori*의 감염과 위염의 위험을 줄이는 데 효과적이라는 보고들[1,12,19]의 경우는 일상적인 식사 습관에 따른 자료를 임상적 소견과 비교 분석한 자료들이다. 본 연구는

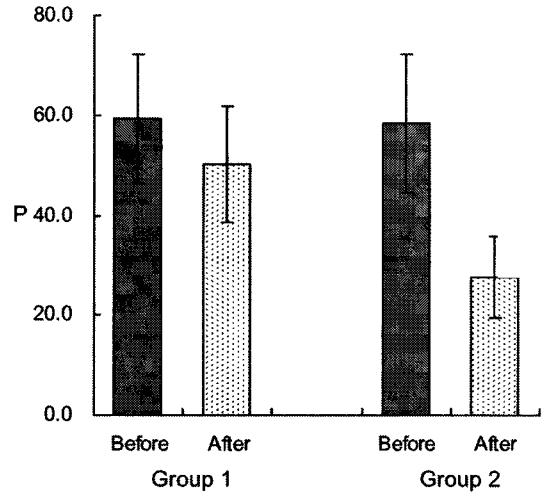


Fig. 4. Effect of soybean paste ingestion on the growth of *H. pylori* determined by ¹³C-urea breath test. Soybean paste ingestion of Group 1 (15 g/d) and Group 2 (30 g/d). Bar indicates the standard deviations.

위장관 증상은 없으나 *H. pylori*에 감염된 지원자들이 일정기간 규칙적으로 된장을 섭취한 후 요소호기검사를 통해 감염 강도를 간접적으로 측정하였다. 즉, 된장의 섭취가 *H. pylori*의 감염의 위험을 줄이는 동시에 감염 세균의 밀도를 감소시키는 효과가 있음을 확인하였다. 이상의 결과로부터, 된장의 발효과정에 관여하는 미생물의 대사산물이 *H. pylori*의 성장을 억제할 수 있으며, 된장의 섭취가 *H. pylori*에 의한 감염의 치료에 보조적인 요법으로 가능하다고 할 수 있다.

요 약

본 연구의 목표는 발효식품인 된장의 섭취가 *Helicobacter pylori*에 의한 감염의 억제에 효과가 있음을 확인하는데 있다. 된장 추출물과 된장으로부터 분리된 균이 *H. pylori*의 성장을 억제시키는 지 여부를 표준균주인 *H. pylori* ATCC 26695와 위 궤양 환자의 조직으로부터 분리한 *H. pylori* 균주를 대상으로 실시하였다. 된장 추출물과 된장으로부터 분리된 대부분의 세균은 *H. pylori*의 성장을 억제하였다. 된장의 섭취효과를 측정하기 위해 무자각 증상의 *H. pylori* 보균자를 대상으로 ¹³C-요소호기검사법을 실시하였으며, *H. pylori* 감염 농도는 Δ¹³C (T₁-T₀) 값(P)으로 판정하였다. 1일 30 g (10 g×3회)씩 6주간 섭취한 지원자들의 섭취 전·후의 P값은 58에서 28로 감소하여 *H. pylori*의 밀도가 낮아졌음을 입증하였다. 즉, 된장이 위 점막에서 *H. pylori*의 성장을 억제하는 것을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Ahn, Y. O. 1997. Diet and stomach cancer in Korea. *Int.*

- J. Cancer Suppl.* **10**, 7-9.
2. Baik, S. C., J. B. Kim, M. J. Cho, Y. C. Kim, C. K. Park, H. H. Ryou, H. J. Choi and K. H. Rhee. 1990. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among normal Korean adult. *J. Kor. Soc. Microbiol.* **25**, 455-462.
 3. Brenner, H., D. Rothenbacher, G. Bode and G. Adler. 1999. Inverse graded relation between alcohol consumption and active infection with *Helicobacter pylori*. *Am. J. Epidemiol.* **149**, 571-576.
 4. Chung, Y. S., K. H. Kang and M. W. Chang. 2001. Effects of green and taste teas on the growth and vacuolating toxin titer of *Helicobacter pylori*. *Kor. J. Biotechnol. Bioeng.* **16**, 163-169.
 5. Correa, P., E. T. Fontham, J. C. Bravo, L. E. Bravo, B. Ruiz, G. Zarama, J. L. Realpe, G. T. Malcom, D. Li, W. D. Johnson and R. Mera. 2000. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J. Nat. Cancer Inst.* **92**, 1881-1888.
 6. Eum, B. W., B. Y. Kwak, S. Y. Kim, D. H. Shon and K. H. Lee. 2003. Enhancement of chito oligosaccharides Doenjang (Soy Sauce) using *Bacillus subtilis* Koji and *Rhizopus oryzae* Koji. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **35**, 291-296.
 7. Forman, D., D. G. Newell, F. Fullerton, J. W. Yarnell, A. R. Stacey, N. Wald and F. Sitas. 1991. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bri. Med. J.* **302**, 1302-1305.
 8. Garrity, G. M., J. A. Bell and T. Lilburn. 1986. Family II. *Helicobacteraceae* fam. nov. pp. 1168-1198. In Sneath, P. H. A., N. S. Mair, M. E. Sharpe and J. G. Holt (eds.), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol. 2, Williams & Wilkins, Baltimore.
 9. Goodwin, C. S., J. A. Armstrong, T. Chilvers, M. Peters, M. D. Collins, L. Sly, W. McConell and W. E. S. Harper. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* com. nov. and *Helicobacter mustelae* com. nov., respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **39**, 397-405.
 10. Graham, D. Y., G. M. Lew, P. D., Klein, D. G. Evans, D. J. Jr. Evans, Z. A. Saeed and H. M. Malaty. 1992. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann. Int. Med.* **116**, 705-708.
 11. Kennedy, A. R. 1995. The evidence for soybean products as preventive agents. *J. Nutr.* **125**, 733-739.
 12. Kim, H. J., W. K. Chang, M. K. Kim, S. S. Lee and B. Y. Choi. 2002. Dietary factors and gastric cancer in Korea: a case-control study. *Int. J. Cancer* **97**, 531-535.
 13. Kim, J. S., Y. J. Nam and J. W. Kwon. 1996. Induction of quinone reductase by soybean isoflavone, genistein. *Food Sci. Biotechnol.* **5**, 70-78.
 14. Kim, J. T., S. W. Nam, I. H. Roe, N. H. Myung and J. H. Shin. 2002. *In vitro* and *in vivo* investigation and verification of the substances with anti-*Helicobacter pylori* activity. *Kor. J. Gastroenterol.* **40**, 166-172.
 15. Kim, N. Y., S. H. Lim, K. H. Lee, M. S. Koo, J. M. Kim, J. H. Hwang, J. W. Kim, D. H. Lee, H. C. Jung and I. S. Song. 2003. Retreatment of *Helicobacter pylori* infection with triple therapy after initial treatment failure. *Kor. J. Gastroenterol.* **42**, 195-203.
 16. Kim, S. H., N. S. Choi, W. Y. Lee, J. W. Lee and D. H. Kim. 1998. Isolation of *Bacillus* strain secreting fibrinolytic enzymes from Doen-Jang. *Kor. J. Microbiol.* **34**, 87-90.
 17. Kim, Y. H. 2001. Ph. D. thesis: Genetic diversity and rapid diagnosis of *Helicobacter pylori* isolated from gastric ulcer tissue. pp. 1-14. Suncheon National University, Suncheon, Korea.
 18. Lee, D. H. 2002. Current status and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea. *Kor. J. Gastroenterol.* **39**, 153-160.
 19. Lee, S. A., D. Kang, K. N. Shim, J. W. Choe, W. S. Hong and H. Choi. 2003. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J. Epidemiol.* **13**, 162-168.
 20. Lin, H. J., W. C. Lo, C. L. Perng, A. F. Li, G. Y. Tseng, I. C. Sun and Y. H. Ou. 2004. *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with bleeding peptic ulcers. *Helicobacter* **9**, 663-8.
 21. Marshall, B. J., H. Royce, D. I. Annear, C. S. Goodwin, J. W. Pearman, J. R. Warren and J. A. Armstrong. 1984. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Lett.* **25**, 83-88.
 22. Mokuolu, A. O., S. H. Sigal and C. S. Lieber. 1997. Gastric juice urease activity as a diagnostic test for *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* **92**, 644-648.
 23. Ndip, R. N., W. G. MacKay, M. J. Farthing and L. T. Weaver. 2003. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **36**, 616-622.
 24. Park, M. J., I. J. Choi, J. S. Kim, D. H. Lee, H. C. Jung, I. S. Song and C. Y. Kim. 2000. Efficacy of quadruple therapy as retreatment regimen in *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease. *Kor. J. Gastroenterol.* **36**, 457-464.
 25. Park, M. J., J. S. Kim, J. Y. Yim, H. C. Jung, I. S. Song, E. S. Yu, J. J. Lee, C. S. Huh and Y. J. Baek. 2001. The suppressive effect of a fermented milk containing *Lactobacillus* on *Helicobacter pylori* in human gastric mucosa. *Kor. J. Gastroenterol.* **38**, 233-240.
 26. Piccolomini, R., G. D. Bonaventura and G. Catmo. 1997. Comparative evaluation of the E test, agar dilution, and broth microdilution for testing susceptibilities of *Helicobacter pylori* strains to 20 antimicrobial agents. *J. Clin. Microbiol.* **35**, 1842-1846.
 27. Picher, D. G., N. A. Saunders and R. J. Owen. 1989. Rapid extraction of bacterial genomic DNA with guanidium thiocyanate. *Let. Appl. Microbiol.* **8**, 151-156.
 28. Reed, K. D. and B. R. Berridge. 1988. *Campylobacter*-like organisms in the gastric mucosa of the rhesus monkeys. *Lab. Ani. Sci.* **38**, 329-331.
 29. Roe, I. H., S. W. Nam, N. H. Myung, J. T. Kim and J. H. Shin. 2002. *In vitro* and *in vivo* activities of garlic against

- Helicobacter pylori*. *Kor. J. Gastroenterol.* **40**, 159-165.
30. Roe, I. H., S. W. Nam, N. H. Myung, J. T. Kim and J. H. Shin. 2003. The Effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*-infected gastritis. *Kor. J. Gastroenterol.* **41**, 277-283.
31. Roe, I. H., S. W. Nam, M. R. Yang, N. H. Myung, J. T. Kim and J. H. Shin. 2002. The promising effect of egg yolk antibody (immunoglobulin yolk) on the treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Kor. J. Gastroenterol.* **39**, 260-268.
32. Shin, Z. I., C. W. Ahn, H. S. Nam, H. J. Lee, H. J. Lee and T. H. Moon. 1995. Fractionation of angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitory peptides from soybean paste. *Kor. J. Food Sci. Technol.* **27**, 230-234.