

委員会報告

タバコ使用と口腔微生物の関係

1. 歯の周囲およびインプラント周囲の細菌

日本口腔衛生学会禁煙推進委員会

埴岡 隆 ¹⁾	小島 美樹 ^{1,2)}	谷口 奈央 ¹⁾	小川 祐司 ¹⁾	尾崎 哲則 ¹⁾
瀬川 洋 ¹⁾	田野 ルミ ¹⁾	花田 信弘 ¹⁾	日野出大輔 ¹⁾	細見 環 ¹⁾
山中 玲子 ¹⁾	山本 龍生 ³⁾	伊藤 博夫 ⁴⁾	森田 学 ⁵⁾	稲垣 幸司 ⁵⁾
王 宝禮 ⁵⁾	伊藤 弘 ⁵⁾	両角 俊哉 ⁵⁾	竹下 徹 ⁵⁾	重石 英生 ⁵⁾
	杉山 勝 ⁵⁾	太田 耕司 ⁵⁾	長尾 徹 ⁵⁾	

口腔衛生会誌 72 : 185-189, 2022

文献レビューと提言

1. はじめに

喫煙および受動喫煙とさまざまな疾患との因果関係を推定する科学的根拠のレベルは、日米共通の基準に基づき判定され、「因果関係は確実に科学的根拠は十分である（レベル1）」「因果関係が示唆される（レベル2）」の判定結果が疾病ごとに報告書に記載された。口腔領域については、能動喫煙と口腔がんおよび歯周病（日米の報告書）、母親の喫煙と子の口腔顔面裂（米国のみ）の関係はレベル1、能動喫煙とう蝕および口腔インプラント失敗（日米）、歯の喪失（日本のみ）、受動喫煙と子どものう蝕（日米）の関係はレベル2と判定された。

米国では、口腔領域の疾患が、2004年公衆衛生総監報告書¹⁾に初めて掲載され、2014年²⁾に拡充された。また、世界で初めてタバコパッケージに画像による警告表示が採用されたカナダでは2000年に歯周病の画像が採用されている。一方、日本では2016年の厚生労働省が所管する喫煙の健康影響に関する検討会報告書³⁾に口腔領域の疾患との因果関係の判定が初めて記載され、2020年からタバコパッケージの注意文言に、ようやく「歯周病」が表示されるようになった。日本での歯科領域の健康と喫煙との因果関係の判定の遅れの影響が懸念される。

日本では、加熱式タバコが他国に先行して流行しはじめた。主な新型のタバコの流通は日本ではガムタバコ、スヌースに次いで3度目である。日本口腔衛生学会は、2度の新型タバコの流通開始時に主体的に注意喚起を行い、そして、加熱式タバコについても口腔9学会合同の注意喚起に参画した。加熱式タバコについては、特定の有害物質が少ないことがタバコ会社の広告で謳われている一方で、燃焼式タバコの健康影響の疫学データが揃うまでには数十年かかった経験を踏まえて、疫学研究の手法に頼らずに健康リスクを予測することが喫煙の課題である。

タバコ使用による健康影響の因果関係を推定する関連性に関する科学的根拠の基準には、主に疫学データを基にした一貫性、強固性、時間的前後性、量反応関係、禁煙後のリスク減少の有無以外に「生物学的な機序」がある³⁾。疫学データが利用できない間は、加熱式タバコ使用と健康影響の因果関係の推定には「生物学的な機序」の比重が高まり、その内容には、喫煙による口腔微生物への影響や口腔の細胞・組織への影響が考えられる。2017年に日本口腔衛生学会禁煙推進委員会は日本歯周病学会健康サポート委員会と協働して、喫煙と歯周病原細菌の関係の文献レビューを行った⁴⁾。日本で加熱式タバコが流行しだし、疫学データによる健康リスクの推定が困難であることを踏まえ、また、加熱式タバコのエア

¹⁾ 委員
²⁾ 委員長
³⁾ 学術委員会委員長
⁴⁾ 予防歯科臨床委員会委員長
⁵⁾ アドバイザー

ロゾル成分が最初に曝露する臓器が口腔であることから、まず、ニコチンを含む喫煙と歯周病原細菌の関係の文献レビューの英語論文について日本語で解説を行う。次いで、日本では市販することが認められていないが、日本の加熱式タバコ流行に先行して世界で流行し、エビデンスが蓄積し始めた電子タバコ使用の歯周病原細菌等口腔フローラへの影響、さらに、喫煙と口腔インプラント周囲の細菌との関係についての文献レビューの結果を第1報として報告する。

2. 文献の選択

レビューに用いた文献の選択については先行論文に詳細を記載した⁴⁾。喫煙と歯周病原細菌の関係の文献レビューに用いた42編の内訳は、唾液と洗口吐出液の分析5編、歯周病原細菌の分析15編、歯肉縁下のマイクロバイオームの分析22編だった。さらに、喫煙と口腔インプラント周囲炎関連の細菌の関係の文献7編および電子タバコ使用と歯肉縁下のマイクロバイオームの関係の文献3編を追加してレビューを行った。なお、微生物の検出方法は、コロニー数、定量的PCR、チューカーボードDNA-DNAハイブリダイゼーション法、16S rRNA解析(細菌叢解析)と多岐にわたっており、各法における特性を踏まえた結果の解釈が重要である。

3. 細菌株を用いた *in vitro* の研究

口腔に早期に定着する *Streptococcus gordonii* は、*Porphyromonas gingivalis* と結合して *P. gingivalis* の口腔への定着をすすめる。タバコ煙成分への曝露により、口腔に浮遊する *S. gordonii* は細菌の成長と細菌間の結合が促進され、バイオフィルムの形成が進む。*S. gordonii* への影響を介して、*P. gingivalis* は間接的に口腔への定着と感染が促進される。タバコ煙成分の曝露がなくなると、この影響がなくなったことから、禁煙は *P. gingivalis* の再定着を弱めることが示唆された。ニコチンの単独曝露によっても *S. gordonii* の成長とバイオフィルム形成が促進されたことから、タバコ煙成分のニコチンは、口腔の共生細菌である *S. gordonii* の口腔定着能の強化を介して *P. gingivalis* を含む病原性の高いバイオフィルム形成を推進することが示唆された。

燃焼式タバコ抽出成分(Cigarette smoke extract: CSE)やニコチンの代謝産物のコチニンへの曝露により、*P. gingivalis* は大線毛抗原の遺伝子表現や外膜タンパクを変えて環境ストレスに適合し、炎症誘発反応を中和・減弱させ、細胞のマトリックスメタロプロテアーゼとその抑制因子の平衡を崩し、創傷閉鎖を抑制して創傷部分への侵入を増加させ、歯周組織破壊の初期段階で、定着と感染能力強化に関与することが示唆され

た。さらに、CSEと歯周病原細菌の複合的な曝露でも、ヒト由来口腔細胞の炎症誘発反応が低下し、細菌と細胞の相互変化による歯周組織破壊の初期段階への関与が示された。

4. 唾液および洗口吐出液、健康歯肉

口腔の細菌は、口腔組織の表面の細菌に由来することから、唾液と洗口吐出液が口腔の細菌の試料として用いられた。また、鼻粘膜スワブや気管支鏡を用いた肺泡洗浄液が上気道の細菌の試料として用いられ、喫煙者と非喫煙者の細菌プロファイルが比較された。その結果、喫煙により口腔と気道のマイクロバイオームが変化し、口腔の細菌プロファイルの違いが気道の細菌プロファイルに反映すること、後に示される歯の周囲の口腔のマイクロバイオームが喫煙により異なることや、その違いが歯周病とタバコ依存の治療の介入の早期の段階の細菌プロファイルでも確認されたことから喫煙者と非喫煙者で口腔のマイクロバイオームが異なることの理由の由来は、歯肉縁下プラークであることが示唆された。

健康歯肉の歯肉縁下プラークの細菌プロファイルは、喫煙者と非喫煙者で異なっており、喫煙者は非喫煙者と比べて、菌種多様性が高く、病原菌の占有率が高く、常在菌が乏しく、嫌気性細菌が優勢であり、歯周病患者の細菌プロファイルと類似していた。この知見は喫煙者に実験的歯肉炎を惹起した初期段階の健康な歯肉でもみられた。喫煙はバイオフィルムの細菌プロファイルを口腔が健康な状態の非喫煙者にみられるものから、疾病リスクのある細菌プロファイルに遷移させることが示唆された。

5. ヒトの実験的歯肉炎

実験的歯肉炎で蓄積・成長していくプラークの喫煙者の細菌プロファイルでは、非喫煙者と比較して、歯周病原細菌と呼吸器疾患病原菌の定着がみられ、歯肉溝滲出液中には、炎症誘発性サイトカインが増加した。歯肉炎の臨床兆候や滲出液中の免疫応答物質の増加に先行して、歯肉縁下プラークの細菌プロファイルは、喫煙者では初期定着細菌が減少し、歯周病原細菌が増加した。プラークの蓄積開始7日目には、炎症応答物質や炎症細胞応答の一過性の減少がみられた。喫煙者は非喫煙者より細菌数が多く、レッドコンプレックス、オレンジコンプレックスの細菌割合が高く、*Actinomyces* 属の複数種とパープルコンプレックスとイエローコンプレックスの細菌の割合は低かった。口腔清掃の再開後には、歯肉炎の臨床兆候が改善した後も、喫煙者では、大部分の炎症応答関連物質は増加したままで、辺縁部歯肉細菌の生態系と歯肉縁下細菌の生態系の連続性が喫煙者では非喫煙者

より乏しかった。

喫煙者は非喫煙者に比べて、歯肉縁下の生態系の変性からの回復力が障害され、歯肉炎を「リセット」する能力が低下し、発症リスクへの抵抗力が低下していた。また、CSEに曝露した*P. gingivalis*が宿主の免疫応答を減弱させる病原能力の強化といった知見が*in vitro*の研究で示されたが、喫煙者の実験的歯肉炎の初期に炎症誘発反応の暫定的な低下が観察されたことは、*in vitro*の研究の知見が、生物学的な機序の根拠となることを示唆している。

6. 歯周炎

慢性歯周炎患者の歯肉縁下プラーク試料の細菌量は、喫煙者と非喫煙者で顕著な差はみられなかったが、喫煙者は非喫煙者と比べて、歯周ポケットの深さが同じか同程度の部位でのプラーク中の歯周病原細菌は多かった。また、浅いポケットと深いポケットの試料の細菌プロファイルの違いを説明する独立した要因として喫煙が挙げられた。喫煙者に*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Selenomonas*属が多く、非喫煙者に*Peptococcus*および*Capnocytophaga*属が多かった。さらに、米国、韓国、イタリア人の歯肉縁下プラークの細菌プロファイルは、喫煙者と非喫煙者で異なっていた。細菌プロファイルの喫煙の有無による相違は、歯周治療前の比較でも明らかだった。

喫煙は歯肉縁下プラークにおける病原細菌集落を増やして健康集落の共生を弱める、すなわち、歯肉縁下細菌生態系の変性である口腔ディスバイオシスの状態とともに細菌プロファイルの遷移が喫煙により起きることが示唆された。

7. 歯周治療

非外科的歯周治療後の細菌プロファイルは、喫煙者では変化が検出されなかった。非外科的治療後に臨床兆候の改善および3種の歯周病原細菌の減少がみられた別の研究では、治療6か月後に喫煙者にのみ歯周病原細菌の再定着が認められた。非外科的および外科的歯周治療3か月後に臨床兆候の改善がみられた喫煙者では、臨床兆候の改善とレッドコンプレックスおよびオレンジコンプレックスの減少がみられた非喫煙者と異なり、細菌プロファイルの改善は検出されなかった。重度の慢性歯周炎患者に歯肉縁上に限った治療を行った結果、臨床症状の改善は喫煙者と非喫煙者では同程度だったが、歯肉縁下の細菌プロファイルの改善は喫煙者で小さかった。

歯周治療後の喫煙者と非喫煙者の臨床兆候の改善に対する歯周ポケットの細菌プロファイルの改善についての評価結果は一致していないが、一貫していたのは、非喫

煙者に比して喫煙者は細菌プロファイルの改善が小さいことだった。

8. 歯周治療と禁煙の同時介入

禁煙の介入と非外科的歯周治療を受けた喫煙者の6か月および12か月後の細菌プロファイルは禁煙群では共生集落に特有の多様性が認められたが、喫煙継続群では治療前の細菌プロファイルが継続していた。非外科的歯周治療後の禁煙者の歯肉縁下プラークでは、*Porphyromonas endodontalis*と*Dialister pneumosintes*の検出率が減少し、*Parvimonas micra*, *Filifactor alocis*, *Treponema denticola*の占有率が減少したのに対して*Veillonella parvula*の占有率が増加するなど、禁煙者では治療前と比べて健康関連菌数が増加するとともに歯周病原細菌の検出率と占有率が低下した。

これらの結果から、喫煙している歯周病患者に非外科的歯周治療と禁煙介入をあわせて行うことは、臨床兆候の改善に加えて、歯周ポケットの細菌プロファイルにも恩恵があることが示唆された。

9. インプラント周囲炎

インプラント周囲のプラークで、培養法⁵⁾、チェッカーボードDNA-DNAハイブリッド解析^{6,7)}、RT-PCR法^{8,9)}、16S rRNA解析¹⁰⁾により、喫煙者と非喫煙者の違いが解析された。喫煙者では、*P. gingivalis*, *P. micra*, *Fusobacterium nucleatum*⁵⁾, *T. denticola*^{7,9)}の所見者割合が高く、菌種が多い傾向がみられ^{6,7)}、*Bacteroidetes*, *Firmicutes*と*Prevotella*属の占有率が高く⁹⁾、喫煙者は非喫煙者より健全な状態でみられる細菌が少ない傾向が示された⁸⁾。インプラント周囲粘膜が健全な部位のプラークでは、喫煙者は細菌プロファイルの多様性が低下していた。そして、インプラント周囲粘膜炎、インプラント周囲炎と病状が進行するに従い健全な状態にみられる細菌が減少するとともに疾病関連細菌が増加し、細菌プロファイルの多様性がさらに減少して、リスクの高い病原細菌の占有率が高くなった。一方、非喫煙者のプラークでは、健全な状態にみられる細菌は減少することなく、疾病関連細菌が付加的に増加するため、細菌プロファイルの多様性が増加した¹¹⁾。唾液試料を用いた研究によると、インプラントに置換した患者では、喫煙者は非喫煙者と比べて、細菌プロファイルの多様性は低く、辺縁骨の喪失と関係する*P. gingivalis*の占有率が高く、インプラント周囲粘膜が臨床的に健常でもインプラント周囲の細菌プロファイルは高リスクの状態だった¹⁰⁾。

初期の培養法からRT-PCR法に至る研究では、研究方法の特性から、その結果は特異的な細菌に限定されていたが、喫煙者のインプラント周囲のプラークの細菌プ

ロファイルの変化の傾向は、16S rRNA 解析を用いた研究で、インプラント周囲の辺縁骨の治癒期間における骨喪失との関係性が強い高リスクの細菌プロファイルであることがより明確に示された。

10. 新型タバコ（電子タバコ）と口腔微生物の関係

現時点で市場に流通している新型タバコには、大きく分けて諸外国で先行して流行している電子タバコと日本等3か国で限定して流通し始めた加熱式タバコがある。諸外国では電子タバコが先行して流行し始めたので、口腔細菌への研究も並行して進んできた。

電子タバコ使用者は臨床的に健康であるとみえても歯肉縁下では、重度歯周炎患者と同等レベルの病原性のある細菌プロファイルを示し、同時に、炎症誘発の兆候が認められ、バイオフィルムの構造の変化には、電子タバコのエアロゾルの溶剤に用いられるグリコール／グリセロール分子が触媒となっていた。さらに、人工知能による細菌プロファイルの学習により、加熱式タバコから電子タバコにスイッチしても微生物が関わるリスクの低減には至らないことがわかった¹²⁾。

電子タバコ使用者の唾液中の細菌プロファイル

はタバコ非使用者や加熱式タバコ使用者と異なり、*Porphyromonas* と *Veillonella* 属がより優勢であるのに加え、非使用者と比べ炎症性サイトカインが増加していた。また、電子タバコのエアロゾルに曝露した上皮細胞は易感染性となり、同様に曝露を受けた *P. gingivalis* と *F. nucleatum* の標的となった前癌性および悪性の細胞株の *in vitro* 感染モデルでは、炎症反応が上昇した¹³⁾。

6か月の追跡期間中での歯周状況の変化を調べた縦断研究では、電子タバコ使用者の歯肉縁下プラークは、*Fusobacterium* および *Bacteroides* 属 (G-2) の占有率が高く、タバコ非使用者のプロファイルと加熱式タバコ使用者のプロファイルの特徴を共有しており、独特な細菌プロファイルは安定した状態で存在していたことから、こうした状態が、口腔衛生上の新たな課題となる可能性を示した¹⁴⁾。対象者が同じで歯の周囲の臨床状況を調べた別の研究では、加熱式タバコ使用者およびタバコ非使用者と比べた場合、電子タバコ使用者は、6か月間の付着の喪失が有意に多かった¹⁵⁾。

電子タバコの使用により、タバコ非使用者および加熱式タバコ使用者とは異なる歯肉縁下の細菌プロファイル

表 タバコ使用と歯の周囲および口腔インプラント周囲の細菌の研究結果

歯の周囲の細菌との関係		
加熱式タバコ	<i>in vitro</i> 研究	タバコ煙成分のニコチンは、口腔の共生細菌である <i>S. gordonii</i> の口腔へ定着能の強化を介して <i>P. gingivalis</i> を含む病原性バイオフィルム形成を推進する。加熱式タバコ抽出成分 (CSE) やコチニンの曝露といった環境ストレスに <i>P. gingivalis</i> は適合し、曝露により炎症誘発反応を中和・減弱させたり、創傷閉鎖を抑制して創傷部分への侵入を増加させたりして、歯周組織破壊の初期段階での定着と感染能力が強化される。CSE への曝露は、細菌と細胞の相互変化により歯周組織破壊の初期段階に関与する。
	観察研究	口腔の細菌は、歯肉縁下を含む口腔組織表面の細菌に由来しており、タバコ使用による口腔の細菌の違いが気道の細菌に反映している可能性がある。喫煙は細菌プロファイルをバイオフィルムの生態系の変性を伴いながら非喫煙者の健康な口腔にみられる細菌プロファイルから疾病リスクのある細菌プロファイルに遷移させる。
	実験的歯肉炎	喫煙者では初期に炎症応答の一過性の減少がみられたが、喫煙者は非喫煙者と比べて、歯周病・呼吸器疾患病原細菌、病原性細菌プロファイルが明らかだった。口腔清掃の再開により臨床兆候が改善しても、喫煙者の歯肉縁下と縁上の細菌プロファイルの連続性は乏しく、炎症応答物質は増加したままで、歯肉縁下の生態系の回復が弱かった。
	歯周治療	歯周治療後の経過を追った研究での一貫した結論は、非喫煙者に比して喫煙者は歯周治療後の細菌プロファイルの改善が小さいことである。
	治療と禁煙	非外科的歯周治療と禁煙介入の併用により、歯周病患者の歯周ポケットの生態系および細菌プロファイルの改善が期待される。
電子タバコ	観察研究 (長期追跡を含む)	電子タバコの使用により、タバコ非使用者および加熱式タバコ使用者とは異なる歯肉縁下の細菌プロファイルが少なくとも6か月間は維持され、炎症リスクの前段階が続くこと、その結果として、付着の喪失が起こる可能性があることが示唆された。
口腔インプラント周囲の細菌との関係		
		喫煙者の口腔インプラント周囲の生態系にみられる細菌プロファイルは、非喫煙者と比べてインプラント周囲の辺縁骨喪失と関係性が強い高リスクの状態である。

が少なくとも6か月間は維持され、炎症誘発リスクの段階が続くこと、その結果として、付着の喪失が起こる可能性があることが示唆された。喫煙および新型タバコ（電子タバコ）と歯および口腔インプラント周囲の口腔細菌の研究結果を表にまとめた。

新たな視点での歯科脱タバコ介入の提言

この報告では、喫煙による口腔生態系の変性および口腔細菌プロファイルの遷移による歯周病および歯周治療ならびに口腔インプラント周囲炎へのリスクの高まりとの関係性が明確になった。加熱式タバコの主要な成分でもあるニコチンは *S. gordonii* との関係から、歯周病原細菌の定着の初期の段階での役割が明らかになった。さらに、ニコチンが主要な成分である電子タバコの使用による口腔ディスバイオシスを通じて口腔の健康リスクを高める経路も推定された。

歯科を受診する患者は、主訴が喫煙と関連する場合が多く、健康への関心が高まっていることから、歯科医療従事者が患者に禁煙を働きかける機会は多く効果も高い。歯周病は喫煙との因果関係のエビデンスのレベルが高く、口腔インプラント治療にかかる費用は高額であるため、喫煙と歯周病および歯周治療ならびに口腔インプラント治療との関連の知識に、口腔細菌の生態系やプロファイルへの影響の知識が加わることで、歯科患者の脱タバコの重要性の意識に及ぼすインパクトはさらに高まると思われる。

歯科タバコ対策の先行国の米国では、歯科医療従事者が日常診療で喫煙者と出会った際に、歯科受診の機会を脱タバコ介入に十分活かせていないことが指摘されている^{16,17)}。そこで、歯科医療従事者は、歯科治療の効果を長く持続するために、患者の受診継続に配慮しつつ、歯科治療や口腔管理の機会の際に、歯周病や口腔インプラント周囲炎に関わる口腔細菌への影響を加えて、適切に、脱タバコ支援を申し出るべきである。

文 献

- 1) Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004, pp.732-766.
- 2) National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014, pp.532-537.
- 3) 喫煙の健康影響に関する検討会編. 喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書; 保健同人社, 東京, 新版, 2016, 268-279 頁, 374-377 頁.
- 4) Hanioka T, Morita M, Yamamoto T et al.: Smoking and periodontal microorganisms. *Jpn Dent Sci Rev* 55: 88-94, 2019.
- 5) Stokman MA, van Winkelhoff AJ, Vissink A et al.: Bacterial colonization of the peri-implant sulcus in dentate patients: A prospective observational study. *Clin Oral Investig* 21: 717-724, 2017.
- 6) Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Alegre-Domingo T et al.: Impact of heavy smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of patients with dental implants: A prospective cross-sectional study. *J Investig Clin Dent* 7: 401-409, 2016.
- 7) Ata-Ali J, Flichy-Fernandez AJ, Alegre-Domingo T et al.: Analysis of the peri-implant microbiota in 90 dental implants and its relationship to crevicular fluid volume. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 16: e944-947, 2011.
- 8) Quaranta A, Assenza B, D' Isidoro O et al.: The impact of smoking and previous periodontal disease on peri-implant microbiota and health: A retrospective study up to 7-year follow-up. *Ann Stomatol (Roma)* 6: 21-28, 2015.
- 9) Vacharaksa A, Kuptanon M, Sripitiroj R et al.: Periimplant bacteria associated with different transmucosal designs or smoking habits. *Implant Dent* 24: 166-173, 2015.
- 10) Duan X, Wu T, Xu X et al.: Smoking may lead to marginal bone loss around non-submerged implant during bone healing by altering salivary microbiome: A prospective study. *J Periodontol* 88: 1297-1308, 2017.
- 11) Tsigarida AA, Dabdoub SM, Nagaraja HN et al.: The influence of smoking on the peri-implant microbiome. *J Dent Res* 94: 1202-1217, 2015.
- 12) Ganesan SM, Dabdoub SM, Nagaraja HN et al.: Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naive oral microbiome. *Sci Adv* 6: eaaz0108, 2020.
- 13) Pushalkar S, Paul B, Li Q et al.: Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection. *iScience* 23: 100884, 2020.
- 14) Thomas SC, Xu F, Pushalkar S et al.: Electronic cigarette use promotes a unique periodontal microbiome. *mBio*: e0007522, 2022.
- 15) Xu F, Aboseria E, Janal MN et al.: Comparative effects of e-cigarette aerosol on periodontium of periodontitis patients. *Frontiers in Oral Health* 2: 729144, 2021.
- 16) Agaku IT, Ayo-Yusuf OA, Vardavas CI: A comparison of cessation counseling received by current smokers at US dentist and physician offices during 2010-2011. *Am J Public Health* 104: e67-75, 2014.
- 17) Danesh D, Paskett ED, Ferketich AK: Disparities in receipt of advice to quit smoking from health care providers: 2010 National Health Interview Survey. *Prev Chronic Dis* 11: E131, 2014.