



RIETI Discussion Paper Series 23-J-009

慢性緊張型頭痛をもつ労働者に対するインターネット認知行動療法と 心理教育の有効性の検証ーランダム化比較試験ー

中村 英輝
千葉大学

関沢 洋一
経済産業研究所

田口 佳代子
千葉大学

大川 翔
千葉大学

佐藤 大介
千葉大学

佐々木 翼
千葉大学

田村 真樹
千葉大学

清水 栄司
千葉大学



Research Institute of Economy, Trade & Industry, IAA

独立行政法人経済産業研究所

<https://www.rieti.go.jp/jp/>

慢性緊張型頭痛をもつ労働者に対するインターネット認知行動療法と心理教育の有効性の検証ーランダム化比較試験ー*

中村 英輝 (千葉大学) / 関沢 洋一 (経済産業研究所) / 田口 佳代子 (千葉大学) / 大川 翔 (千葉大学) / 佐藤 大介 (千葉大学) / 佐々木 翼 (千葉大学) / 田村 真樹 (千葉大学) / 清水 栄司 (千葉大学)

要 旨

目的：緊張型頭痛は、生活の質（QOL）や労働生産性の低下を通じて重大な社会経済的コストを招く。本研究は緊張型頭痛を軽減する上で、セルフ・ヘルプ型のインターネット認知行動療法（iCBT）が心理教育（PE）に比べて高い効果を有するか否かの検証を目的とした。

方法：慢性緊張型頭痛を有する20歳から50歳の勤労者を対象とし、6週間のiCBT群、PE群の2群のランダム化比較試験を行った。主要評価項目として、簡易疼痛評価尺度（BPI）、副次評価項目として頭痛強度（HIT-6）、頭痛頻度、破局的思考、不安、うつ等を測定した。

結果：適格条件に合致した514名を2群に割り付け、6週間プログラムを1回以上実施した399名（iCBT群141名、PE群258名）を解析対象としたプログラム終了後のiCBT群は、PE群との群間比較で、主要評価では有意差はなく、副次評価項目のPHQ-15が6週時に、HIT-6が12週時に有意に減少した。群内の前後比較ではBPIの6週時のベースラインからの変化量は、iCBT群が-0.48、PE群が-0.50で、両群ともに有意にBPIが減少した。また、両群でHIT-6、PCSが介入後に有意に減少した。

本研究では2群の主要評価における有意差は示されなかったが、前後比較で、インターネット認知行動療法あるいは心理教育による緊張型頭痛の改善が示された。しかし、待機群や薬物療法群との比較がないため、結果の解釈は慎重にすべきである。

キーワード：慢性緊張型頭痛、インターネット認知行動療法、心理教育、ランダム化比較試験

JEL classification: I10

RIETI ディスカッション・ペーパーは、専門論文の形式でまとめられた研究成果を公開し、活発な議論を喚起することを目的としています。論文に述べられている見解は執筆者個人の責任で発表するものであり、所属する組織及び（独）経済産業研究所としての見解を示すものではありません。

*本稿は、独立行政法人経済産業研究所（RIETI）におけるプロジェクト「新型コロナウイルスの登場後の医療のあり方を探求するための基礎的研究（リーダー：関沢 SF）」の成果の一部である。本研究は国立大学法人千葉大学と独立行政法人経済産業研究所の間の共同研究契約に基づいて実施された。

本稿の原案は、経済産業研究所（RIETI）のディスカッション・ペーパー検討会で発表を行ったものである。検討会参加者からの有益なコメントに感謝したい。

【背景】

緊張型頭痛は一次性頭痛のなかで最も多い頭痛の1つであり、世界人口での有病率は38%と報告されている¹⁾。緊張型頭痛は反復性（月に15日未満）と慢性（3ヶ月を超えて、平均して1ヶ月に15日以上）に分類される。各々、触診によって頭部に痛みを伴うものと伴わないものに細分類されている。頭痛は30分から7日続き、圧迫されるような、あるいは締めつけられるような非拍動性の頭痛で、多くは両側性であり、頭痛の程度は軽度～中等度で、頭痛のために日常生活に支障が出ることはあっても寝込んでしまうような状態までには至らないことが多い。罹患率は男性より女性が高く、性比は男性：女性で1:1.5である。発症は10代が多いが罹患率は30代が最も高い²⁾。慢性緊張型頭痛は、その悪影響にもかかわらず、患者の6割は未治療な状態にあるとされ、多くは市販鎮痛薬でセルフメディケーションを行っているという報告がある³⁾。しかし、慢性緊張型頭痛を抱える患者のほぼ半数が、自分の痛みをコントロールできていないと報告されている⁴⁾。こうした状況により、慢性的な鎮痛薬の使用に対する脆弱性が生じ、鎮痛薬への依存、耐性、および時間経過に伴う有効性の低下が示唆されている⁵⁾。したがって市販鎮痛薬による慢性緊張型頭痛の自己治療は一定のリスクがあることが警告されている。

慢性緊張型頭痛の治療法としては、主に薬物療法、非薬物療法がある。非薬物療法としては、ストレスマネジメント、認知行動療法、マインドフルネスなどが検討されている⁶⁾。ストレスや精神的緊張は慢性緊張型頭痛の危険因子であり、うつや不安症は慢性頭痛へ移行する危険因子として考えられている⁷⁾。さらに、片頭痛や慢性緊張型頭痛の患者は非頭痛患者より、うつ、不安症を合併していることが報告されており、慢性緊張型頭痛とメンタルヘルスの関連が高いことが示唆されている⁸⁾。米国では、慢性頭痛に焦点化した認知行動療法のプロトコルを開発し、ランダム化比較試験で頭痛改善の有効性の検証をし、公表している⁹⁾。2019年に公表された、一次性頭痛に対する認知行動療法（非薬物的介入）のメタアナリシス・レビューでは、13のランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial：RCT）が該当し、認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy：CBT）が治療後およびフォローアップで通常診療群あるいは待機群等と比較して、効果量は小～中程度であるものの、頭痛、生活の質を軽減させることが示された¹⁰⁾。また近年、費用対効果およびアクセスの簡便さからインターネットを用いたセルフヘルプ型認知行動療法が注目され、欧米を中心に臨床試験が進められている¹¹⁾。しかし、本邦では、慢性緊張型頭痛に対するセルフヘルプの有効性を検証した研究は行われていない。

慢性緊張型頭痛は、労働者の生産性の低下、医療制度へのコストの高騰、および生活の質の大幅な低下のリスクが懸念され、重大な社会経済的課題と関連している¹²⁾。多くの労働者にとって、筋骨格系の痛みのみならず、頭痛が恒常的にある状態は、プレゼンティーズムによる経済的負担を悪化させる可能性があり、生産性の損失を避けるためには、痛みを管理することが重要である¹³⁾。

そこで、本研究では、医療機関を受診していない慢性緊張型頭痛で悩む労働者を対象に6週間のインターネット認知行動療法および心理教育を提供し、その有効性を検証することとした。

【方法】

対象者と募集

本研究は、NTTコムオンライン・マーケティング・ソリューション株式会社（以下で「調査会社」と呼ぶ）のモニターとして登録している人々を対象に募集を行った。調査会社が保有した登録モニターを対象に電子メール等による案内を送付し、参加同意の意思確認後、下記の「(1) 選択基準」「(2) 除外基準」に関するWEB上での予備調査を行い、対象者を選定した。

選択基準は、予備調査の時点で、以下の各項目を全て満たす者とした。

- (1)20 歳以上 50 歳以下
- (2)緊張型頭痛の診断基準を満たしている者
- (3)現在、6 か月以上続く、頭痛に悩みされている者
- (4)週 20 時間以上勤務している者
- (5)頭痛障害質問紙: Headache Impact Test HIT-6 を、2 週間の間隔で 2 回行い、両時点で、質問紙でスコア 50 点以上に相当する頭痛障害を有する者
- (6)インターネット使用環境を有して、およそ 12 週間（3 か月間）のプログラム使用が可能な者
- (7)日本語による説明を理解し、本人の自由意思によるオンライン上の同意が得られた者
- (8)直近の健康診断で、経過観察を含む異常を指摘されていない者

除外基準は、以下の各項目のいずれかに該当する者とした。

- (1)うつ病・不安症状を有している（スクリーニング時に Patient Health Questionnaire-9: PHQ-9 が 10 点以上、Generalized Anxiety Disorder-7: GAD-7 が 10 点以上）者
- (2)自殺念慮がある（スクリーニング時に PHQ-9 の問 9 のスコアが 2 点以上）者
- (3)がん、心不全、脳血管障害など重篤な進行性の身体疾患の診断を受けたことがある者
- (4)統合失調症、気分障害、アルコール依存など精神疾患の診断を受けたことがある者
- (5)現在、頭痛を含む何らかの疾患で通院加療中の者

倫理

本試験の実施に先立って、千葉大学医学部附属病院臨床試験倫理審査委員会の承認を受け（承認番号 G2021007）、臨床試験登録を行った（UMIN000046018）。研究内容についての説明を、WEB 上での文書および研究責任者によるビデオ動画による口頭で、被験者に提示する形で行った後、自由意思で研究参加に WEB 上で同意した者を本研究に登録した。

手続き

症例登録は、WEB 上で行った。調査会社が保有した登録モニター会員のうち条件を満たした者が、調査会社のサーバにアクセスした際に、自動的に被験者識別コードが割り振られた。調査会社のモニター会員（被験者候補）は、同社が配信した募集から、説明と同意の後、本試験の予備調査を自主的に受けた。1 回目の予備調査は、被験者の選定のために HIT-6、GAD-7、PHQ-9 を行った。選択基準を満たして除外基準に抵触しない者のみが次の 2 回目の予備調査に進むことができることとした。2 回目の予備調査は、1 回目の予備調査から 2 週間をはさんで行った。2 回目の予備調査は、1 回目と同じ質問紙調査を行った。1 回目に引き続いて選択基準を満たして除外基準に抵触しない者のみが以降の調査に進めた。2 回目の予備調査における回答を、介入前のベースラインの値として解析に用いた。比較群間で性差を均一化するために層化ランダム化によって、無作為に被験者のランダム割付後、各被験者に対応した介入プログラムへのアクセス方法をメールで通知した。ランダム化は本研究に関わらない独立したデータ管理者によって行われた。

割付調整因子は、ベースライン HIT-6 スコア（60 点以上、59 点以下）、性別（男性、女性）とした。

サンプルサイズは効果量を 0.3 と推定し、有意水準両側 5%、検出力 80%としたとき、症例数は各群 242 例、合計 484 例となる。脱落を考慮し、目標症例数の 20%の登録を加え各群 290 例、計 580 例を目標症例数とした。

主要評価項目は、介入後調査<1回目>（6週時点）における Brief Pain Inventory :BPI total score のベースライン（0週時点）からの変化量とした。

副次評価項目は、以下とした。

- (1)介入後調査<2回目>（12週時点）における BPI total score のベースライン（0週時点）からの変化量
- (2)介入後調査<1回目>（6週時点）および介入後調査<2回目>（12週時点）における以下の各評価項目のベースライン（0週時点）からの変化量
- (3)頭痛頻度（日/週） HIT-6, PCS, PHQ-9, GAD-7, PHQ-15, ISI, EQ-5D, WHO-HPQ

評価尺度

Brief Pain Inventory: BPI

Brief Pain Inventory (BPI)は、自己記入式の簡潔なアンケートで、痛みの強さと痛みによる生活影響度を測定する。痛みの重症度に関する4つの質問項目と、痛みの干渉に関する7つの質問項目という2つの要因で構成されている。BPI total は、11項目を平均した値である。先行研究では、BPI を使用してがんの痛みや慢性的な痛みを測定できることが示され、日本語版 BPI-J は信頼性と妥当性が検討されている¹⁴⁾。

Brief Pain Inventory Severity: BPI-S（痛みの重症度）は、痛みの重症度に関する4つの質問項目（最悪の痛み、最小の痛み、平均の痛み、現在の痛み）で構成され、それらは10段階で評価する。スコアが高いほど痛みが重症であることを示す。

Brief Pain Inventory Interference :BPI-I（痛みによる生活影響度）は、活動、気分、歩行、仕事、対人関係、睡眠、生活を楽しむことに対して、痛みがどれほど生活に影響を及ぼしているかを7項目の質問である。患者は「過去24時間に」痛みがさまざまな機能面にどれだけ影響を及ぼしたかについて10段階で評価を行う。

Headache Impact Test HIT-6: HIT-6

頭痛が日常生活に及ぼす影響を測定する。影響の深刻度として、60点以上は非常に日常生活に影響を及ぼす。56~59点は日常生活に重大な影響であり、50~55点は日常生活に中程度の影響であり、49点以下は日常生活に影響がほとんどないと評価する¹⁵⁾。

頭痛頻度/週

1週間に何日、頭痛が生じたかを評価する。頭痛が4時間以上続き、中等度以上の頭痛が生じた日を計算する。

Pain Catastrophizing Scale: PCS

痛みに関する破局的認知を測定する尺度である。PCSは13項目で構成され、合計スコアは、0~52点の範囲である。スコアが高いほど、痛みに関する破局的思考の重症度が高いことを示す。31点以上が、原著者らによるカットオフポイントとされる。日本語版の信頼性、妥当性が示されている¹⁶⁾。

Patient Health Questionnaire-9 : PHQ-9

PHQ-9は、うつ症状に関する自己記入式の評価尺度であり、うつ病の簡易アセスメントツールとして世界標準となっており、日本語版の信頼性と妥当性が示されている¹⁷⁾。うつ症状の設問は全部

で9つあり、症状評価は、「全くない=0点」「数日=1点」「半分以上=2点」「ほとんど毎日=3点」として総得点(0~27点)を算出する。0~4点は症状なし、5~9点は軽度、10~14点は中等度、15~19点は中等度~重度、20~27点は重度の症状レベルであると評価する。

Generalized Anxiety Disorder-7: GAD-7

GAD-7は、全般不安症(GAD)の簡易アセスメントツールとして開発され、最近2週間の不安症状を自己記入式の質問で評価するもので、日本語版の信頼性、妥当性が示されている¹⁸⁾。不安症状の設問は全部で7つあり、症状評価は、「全くない=0点」「数日=1点」「半分以上=2点」「ほとんど毎日=3点」として総得点(0~21点)を算出する。0~4点は症状なし、5~9点は軽度、10~14点は中等度、15~21点は重度の症状レベルであると評価する。

Patient Health Questionnaire-15: PHQ-15

PHQ-15は、身体症状の重症度を測定するための15項目の自己式評価尺度である。項目04(月経の問題)は女性のみ適用される。したがって、PHQ-15の合計スコアは、女性で0~30点、男性で0~28点の範囲となる¹⁹⁾。

Insomnia Severity Index : ISI

ISIは、不眠の重症度を測定する尺度である。ISIは8項目から構成され、0~4点で評価され、最高点は28点である。日本語版の信頼性、妥当性が示されている²⁰⁾。

EuroQol-5Dimension: EQ-5D

EQ-5Dは、健康関連QOLを測定するために開発された包括的な評価尺度であり、現在の健康状態に対して、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み、という5つの観点について、それぞれ5段階で評価する²¹⁾。

World Health Organization Health and Work Performance Questionnaire: WHO-HPQ

WHO-HPQは、絶対的および相対的プレゼンティーズムを測定する尺度である。これは、健康上の問題が個人の職務遂行能力をどの程度妨げているかを評価する尺度であり、日本語版の信頼性、妥当性が示されている²²⁾。

プログラム内容

被験者は、2群にランダムに割付された。実施期間は、いずれの被験者も合計6週間とした。Internet cognitive behavioral therapy: iCBT群は6週間にわたって、インターネット認知行動療法プログラムを行った。Psychoeducation: PE群は6週間にわたって、健康増進に関する心理教育プログラムを行った。

(1)iCBT プログラム

6週間にわたって、対象者にiCBTプログラムへの参加を促す。対象者はiCBT用サイトにアクセスし、以下の作業を自律的に行った。

第1週セッション 認知行動療法の導入(認知行動療法の意義と目標設定の理解)

第2週セッション 心理教育(慢性緊張型頭痛についての心理教育)

- 第 3 週セッション 認知行動モデルの作成（モデルを用いて痛みを悪化させる悪循環の理解）
- 第 4 週セッション リラクゼーション（リラクゼーション法の実践）
- 第 5 週セッション 安全行動分析（回避行動と悪循環の関係についての理解）
- 第 6 週セッション 認知再構成（慢性緊張型頭痛に関する認知を変容する）

(2)PE（心理教育）プログラム

6 週間にわたって、週 2 回、緊張型頭痛および健康増進に関する心理教育資料をメールで配信し、閲覧を促す。閲覧後はメールで受け取ったサイトに読了チェックを行った。プログラム内容は、日本神経学会・日本頭痛学会監修「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013」²³⁾および「国立健康・栄養研究所監修健康日本 2 1（第二次）わたしたちは 健康家族！！」²⁴⁾の内容を一部改変したものをを用いた。

- 第 1 週 緊張型頭痛とは
- 第 2 週 緊張型頭痛が及ぼす生活への影響
- 第 3 週 緊張型頭痛の治療の種類
- 第 4 週 ストレスマネジメント
- 第 5 週 運動と肩こり
- 第 6 週 休養とリラクゼーション

統計解析

本試験に登録され、ランダム化割付後に iCBT 群あるいは PE 群で、1 回以上プログラムに取り組み、有効性データがあるすべての被験者を、最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS) とし、解析を行った。また、iCBT 群あるいは PE 群で、6 週間にわたって週 2 回以上 (75%以上) のコンテンツを遂行した者を、試験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set: PPS)とし、解析を行った。ベースラインのデータが取得できない被験者及び、重大な試験実施計画書違反(選択基準違反, 除外基準違反, 介入プログラムの割付間違いなど)の被験者については、逸脱として除外した。

割付調整因子は登録時の HIT-6 スコア、性別とした。検定の有意水準は両側 5%とした。各グループの参加者の基本統計量の違いは、分散分析及びカイ二乗検定によって検証した。介入効果の検討は、Restricted Maximum Likelihood (REML)を推定法とし、混合効果モデルを用いた。モデルは random intercept and slope model が選択された。独立変数は時点 (pre, post, follow), 群 (iCBT 群, PE 群) および、時点と群の交差項を設定した。各被験者はランダム効果として設定した。各評価指標を従属変数とし、混合効果モデルを実施した。FAS および PPS に同様の解析を行った。全ての分析には Stata 17 が用いられた。

【結果】

調査会社を通じてネット上で参加を依頼した 33,965 名のうち、適格条件に合致した 514 名をランダムに割り付け (iCBT 群 256 名, PE 群 258 名), それぞれの 6 週間の介入プログラムを 1 回以上実施した 399 名 (iCBT 群 141 名, PE 群 258 名) を FAS として、75% (週 2 回) 以上実施した 271 名 (iCBT 群 83 名, PE 群 188 名) を PPS として、それぞれ解析を行った。参加者の組入れを 2021 年 10 月に開始し、フォローアップを 2022 年 2 月に終了した。

CONSORT ガイドラインに基づいた研究のフローを示す (図 1)。研究参加の同意が得られ、適格条件に合致した 514 名の詳細を以下に記す。

iCBTに割り付けられた256名のうち、iCBTプログラムを1回も始めなかった115名を除く141名が1回以上iCBTプログラムを実施したため、最大の解析対象集団(full analysis set : FAS)は141名であった。iCBT群で6週時にデータが得られたのは117名、12週時にデータが得られたのは107名であった。75%以上の回数iCBTを実施した対象集団(per protocol set : PPS)は83名であった。

PE群に割り付けられた258名のうち、全員が1回以上のPEプログラムを実施したため、FASは258名であった。PE群で6週時にデータが得られたのは220名、12週時にデータが得られたのは200名であった。75%以上の回数PEを実施した対象集団(PPS)は188名であった。

(FASのiCBT群とPE群の人数差に関しては、被験者募集を調査会社で行った後、iCBT群は千葉大学が開発した研究サイト内に誘導し、インターネットプログラムに取り組む形式であったため、iCBTプログラム登録への動線が複雑となり、iCBTプログラムに登録しなかった者が115名生じた。一方で、PE群は調査会社から直接、週2回心理教育メール(メールマガジン)が届き、閲覧確認のみを行う単純な動線であったため、全員が一回以上取り組んだことによると推測され、本研究の限界となっている。)

対象者の属性

ベースラインの対象者の属性を表1に示す。対象者は女性61.1%(iCBT群63.9%, PE群58.9%), 平均年齢39.42歳(iCBT群39.39歳, PE群39.43歳), フルタイムで勤務している対象者は83.4%(iCBT群85.1%, PE群82.6%)であり、各属性に関して2群間に有意差は認めなかった。

介入効果

FAS 解析

主要評価項目

主要評価項目BPI totalの推移を表2, 群と時点の交互作用を表3, 各群の介入効果の推定を表4に示す。どの時点においても有意な交互作用は見られず、iCBT群とPE群の群間の有意差はなかった。

群内の変化については、iCBT群とPE群のどちらの群もベースラインから6週時(pre-postの変化)においてBPI totalの有意な減少が見られた。

副次評価項目

副次評価項目の推移を表5, BPISおよびBPIIを従属変数とした混合効果モデルの結果を表3, 4に示す。その他の効果指標の群と時点の交互作用は表6, 各群の介入効果の推定は表7に示す。PHQ-15を従属変数とした交互作用については、ベースラインから6週時にかけて、iCBT群の方がPE群よりも有意に減少していた。HIT-6を従属変数とした交互作用については、ベースラインから12週時でiCBT群の方がPE群より有意な減少が見られた。その他の効果指標について、有意な交互作用は見られなかった。

iCBT群の群内の変化について、GAD-7とPHQ-15はベースラインから6週時、頭痛頻度はベースラインから12週時、HIT-6, PCS, PHQ-9はベースラインから6週および12週時に有意な変化が見られた。PE群の群内変化については、EQ-5Dと絶対的プレゼンティーズムはベースラインから6週時、HIT-6, PCS, GAD-7, PHQ-9のベースラインから6週および12週時にかけて有意な変化が見られた。

PPS 解析

主要評価項目

主要評価項目 BPI total の推移を表 8, 群と時点の交互作用を表 9, 各群の介入効果の推定を表 10 に示す. どの時点においても有意な交互作用は見られず, iCBT 群と PE 群の群間の有意差はなかった.

群内の変化 (前後比較) については, PE 群がベースラインから 6 週時 (pre-post の変化) において有意な減少が見られた. iCBT 群はベースラインから 6 週時 (pre-post の変化) において有意差は認められなかった.

FAS と PPS で, 主要評価項目の群間比較に関する有意差がない結果は一致していた.

副次評価項目

副次評価項目の推移を表 11, BPIS および BPII を従属変数とした混合効果モデルの結果を表 9, 10 に示す. その他の効果指標の群と時点の交互作用は表 12, 各群の介入効果の推定は表 13 に示す. どの副次評価項目においても各時点での有意な交互作用は見られなかった.

iCBT 群の群内の変化について, PHQ-9 はベースラインから 12 週時, HIT-6, PCS, GAD-7 はベースラインから 6 週時および 12 週時に有意な変化が見られた. PE 群の群内変化については, EQ-5D と絶対的プレゼンティーズムはベースラインから 6 週時, PCS はベースラインから 12 週時, HIT-6, GAD-7, PHQ-9 はベースラインから 6 週および 12 週にかけて有意な変化が見られた.

下位集団分析 (FAS 解析のみ)

下位集団分析として, 男性, 女性の 2 つの集団に全回答者を分けて分析を行った. 同様に, 40 歳未満, 40 歳以上の 2 つの集団に分けて分析を行った. 表 14 では, 女性, 男性, 40 歳未満, 40 歳以上の群毎の評価指標の推移を示した. 表 15 では, 混合効果モデルによって推定した, 各時点の各群の評価指標の平均値及び介入効果を示した. 下位集団分析ではいずれも群間に有意差は認められなかった.

有害事象

本研究を通して, 被験者より有害事象の報告はなかった.

【考察】

対面で行う通常の認知行動療法は, 慢性緊張型頭痛の補助予防療法として, 有効性が示されている²⁵⁾. ただし, 慢性緊張型頭痛に対するインターネット認知行動療法の有効性は限られている. 本研究では, 慢性緊張型頭痛で悩む労働者を対象に, ガイド無しインターネット認知行動療法の有効性及び心理教育に対する優越性を明らかにすることを目的とした. 本研究の結果, ガイド無しインターネット認知行動療法は, 心理教育と比較して, 主要評価項目である BPI (疼痛症状) の改善に有意な差は認められなかった. 一方で, インターネット認知行動療法は心理教育と比較して, 副次評価項目の PHQ-15 (身体症状) が 6 週時に, HIT-6 (頭痛症状) が 12 週時に有意な改善が示された. 群内の介入前後比較では, 両群ともにベースラインから 6 週時に, BPI, HIT-6, PCS (疼痛の破局的認知) が有意に改善した.

先行研究の一次性頭痛に対するインターネットセルフヘルプの介入効果を示したシステマティックレビュー²⁶⁾では, RCT 等の基準を満たした 13 研究のうち, 9 研究が群間または群内において 1 つ以上の頭痛アウトカムが有意に改善した結果を示している. 介入内容としては, リラクゼーション

(n=11/11) が最も含まれた要素であり、心理教育(n=9/11)、および認知行動療法(n=7/11)の要素は 7 割以上の研究に含まれていた。介入期間は 1 ヶ月から 3 ヶ月が最も多く(n=9/11)、半分以上の研究では医療者が全く関与しないガイドなし介入であった。本研究でも主要評価ではない頭痛アウトカムで改善が示された。

以前の介入研究との比較では、本研究と類似した慢性疼痛（頭痛を含む）をもつ労働者を対象とした研究で、ガイド無しインターネット疼痛教育群は待機群と比較して、有意に疼痛症状が改善したことを示している²⁷⁾。彼らの報告によると、介入前の BPI 素点が、両群ともに約 3.4 点の疼痛症状を有しており、そこから BPI 変化の 4 週後の post 評価ではインターネット疼痛教育群はマイナス 0.71 点、待機群はプラス 0.19 点であった。一方、本研究では、介入前の BPI 素点が、iCBT 群が平均 3.47 点、PE 群が平均 3.26 点の疼痛症状を有し、そこから BPI 変化の 6 週後の post 評価で、iCBT 群がマイナス 0.48 点、PE 群がマイナス 0.50 点であり、症状改善が認められたことが、先行研究と類似の結果となった。

また、別の慢性頭痛に対するガイド付き iCBT の研究では、877 人を募集し、368 人の頭痛症状を有した被験者を iCBT 群と待機群で RCT を行ったが、両群間で頭痛症状、頭痛頻度等に有意差は認められていない²⁸⁾。一方、iCBT 群内の介入前後比較では、頭痛症状が有意に改善しており、本研究と同様の結果となった。

今回の研究は、ガイドなしの iCBT のため、継続の動機づけの支援が乏しいというデメリットがあげられる。先行研究において、ガイドなし iCBT をはじめとするセルフヘルプは疼痛管理に対して、確立したエビデンスを示されていない²⁹⁾。今回の研究でガイド無しの iCBT でも頭痛アウトカムで有意な改善が認められたことは意義深い。

一方、我々の以前の研究(Taguchi et al, 2021)で慢性疼痛に対してセラピストによるビデオ会議システムを用いた認知行動療法群が、待機群に比べて、BPI 素点がマイナス 1.43 点減少し、有意に疼痛症状が改善した結果を示している³⁰⁾。疼痛症状は個人差があり、軽症者に対しては、一般的なセルフヘルプを推奨し、中程度症状以上を持つ者には、重点的に対面もしくはビデオ会議システムを用いた認知行動療法による介入などエビデンスに基づいた段階的なアプローチを提供し、個人のニーズや状態に合わせた治療を提供することが望ましいと考えられる。

慢性緊張型頭痛への iCBT が介入前後で疼痛症状を減少させることができた理由として、恐怖回避モデルにおける痛みの経験に基づく否定的な解釈や不安などの痛みを増強させるサイクルが改善されたことから、疼痛症状が軽減した可能性が考えられる。また、iCBT 群にしる、PE 群にしる、介入前後疼痛症状が減少した理由として、いわゆる「プラセボ効果」が生じたことが考えられる。一般的に一次性頭痛は自覚症状であり、プラセボ効果が高い疾患であるとされる³¹⁾。慢性緊張型頭痛は緊張やストレスによって症状が誘発されることがあり、期待や時間の経過等で自然にストレスが緩和され、それによって症状の改善をもたらす可能性がある。「プラセボ効果」を含めても、健康生活に関する心理教育が、疼痛症状改善に効果的であった可能性が考えられる。

さらに、本研究における iCBT 群と PE 群の介入割合として、iCBT 群では、解析対象となった 141 名のうち、75%以上の回数で iCBT による介入を受けた方が 83 名 (58.9%) に対し、PE 群では、解析対象 258 名のうち、75%以上の回数で PE による介入を受けた方が 188 名 (72.9%) であった。この結果より、iCBT 群は PE 群よりも持続性が低い可能性が考えられる。特に、自分一人でインターネットを利用するガイドなしのプログラムは、脱落率が高いとされている³²⁾。持続性の低さの理由として、モチベーションの維持が難しいことが考えられる。モチベーションの維持の難しさの背景として、先行研究では³³⁾、「学習によるセルフケアにとらわれすぎている点」を挙げている。本研究

では、自立的に iCBT プログラムに取り組むことは、簡単な心理教育教材を読むことよりも負担が大きく、時間がかかったことが脱落の原因となっている可能性が考えられ、iCBT プログラムのモチベーションの維持の問題は、今後の課題となった。簡単なメールでの促しを行うなど行動科学的なナッジを加えるガイド付きでプログラムが持続できる工夫などが必要とされる。

【研究の限界】

本研究の限界として、第 1 に、群内の症状改善について、3 つめの対照群として、非介入群あるいは待機リスト群、薬物療法群などを置かなかつたため、両群ともに自然寛解の可能性が残される点があげられた。今後は、待機リスト群、薬物療法群を対照群に加えたデザインでの研究を進めるべきである。

第 2 に、本研究の参加者は調査会社のモニターから参加者を募っている。社会経済状況 (socioeconomic status) が低い者はインターネットにアクセスできる割合が低いとされる。社会経済状況が低い者ほど疼痛に曝露されるリスクが高いとされており³⁴⁾、本研究へのアクセスが難しかった可能性も考えられる。以上のことから本研究の参加者サンプルに偏りが生じたことが挙げられる。ランダムサンプリングによって、広く被験者を募集して、偏りが生じないような工夫が今後の研究に必要である。

第 3 に、前述したように、FAS の iCBT 群と PE 群の人数差が大きくなってしまっており、これは、被験者募集を調査会社で行った後、iCBT 群は千葉大学が開発した研究サイト内に誘導し、インターネットプログラムに取り組む形式であったため、iCBT プログラム登録への動線が複雑となり、iCBT プログラムに登録しなかった者が 115 名生じた。一方で、PE 群は調査会社から直接、週 2 回心理教育メール (メールマガジン) が届き、閲覧確認のみを行う単純な動線であったため、全員が一回以上取り組んだことによると推測された。動線を単純化して、均等にプログラムにアクセスできるような工夫を加えた研究が必要とされている。

【結論】

本研究では、慢性緊張型頭痛を有する成人労働者に対するガイドなしのインターネット認知行動療法の心理教育に対する優越性は存在しなかった。一方、群内の介入前後比較ではインターネット認知行動療法および心理教育が慢性緊張型頭痛の症状改善に効果がある可能性が示唆された。以上、インターネット認知行動療法を実施する、あるいは、心理教育教材を読むことで、慢性緊張型頭痛の症状が軽減する可能性が示唆された。薬物療法以外の簡便なインターネットでの心理学的介入により、慢性緊張型頭痛が改善しうるものが示されたのは意義深いだが、待機群との比較ではないため、その解釈は慎重にすべきである。

引用文献

Dan-Glauser, E. S., & Gross, J. J. (2015). The temporal dynamics of emotional acceptance: Experience, expression, and physiology. *Biological psychology*, 108, 1-12.

1. Stovner, L. j., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., Steiner, T., & Zwart, JA. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27(3), 193-210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288>

2. Manzoni, G. C., & Stovner, L. J. Epidemiology of headache. (2010). Epidemiology of headache. *Handbook of Clinical Neurology*, *97*(3). [https://doi.org/10.1016/s0072-9752\(10\)97001-2](https://doi.org/10.1016/s0072-9752(10)97001-2)
3. Jonsson, P., Hedenrud, T., & Linde, M. (2011). Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*, *31*(9), 1015–1022. <https://doi.org/10.1177/0333102411410082>
4. Katsuki, M., Yamagishi, C., Matsumori, Y., Koh, A., Kawamura, S., Kashiwagi, K., Kitano, T., Entani, A., Yamamoto, T., Ikeda, T., & Yamagishi, F. (2022). Questionnaire-based survey on the prevalence of medication-overuse headache in Japanese one city—Itoigawa study. *Neurological Sciences*, *43*(6), 3811–3822. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05831-w>
5. Hagen, K., Linde, M., Steiner, T. J., Stovner, L. J., & Zwart, J. A. (2012). Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *PAIN*, *153*(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.018>
6. Dudeney, J., Sharpe, L., McDonald, S., Menzies, R. E., & McGuire, B. (2022). Are psychological interventions efficacious for adults with migraine? A systematic review and meta-analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *62*(4), 405–419. <https://doi.org/10.1111/head.14260>
7. Cathcart, S., Bhullar, N., Immink, M., Della Vedova, C., & Hayball, J. (2012). Pain sensitivity mediates the relationship between stress and headache intensity in chronic tension-type headache. *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society*, *17*(6), 377–380.
8. Battistutta, S., Aliverti, R., Montico, M., Zin, R., & Carrozzi, M. (2009). Chronic tension-type headache in adolescents. Clinical and psychological characteristics analyzed through self- and parent-report questionnaires. *Journal of Pediatric Psychology*, *34*(7), 697–706. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn102>
9. Devineni, T., & Blanchard, E. B. (2005). A randomized controlled trial of an internet-based treatment for chronic headache. *Behaviour Research and Therapy*, *43*(3), 277–292. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.01.008>
10. Lee, H. J., Lee, J. H., Cho, E. Y., Kim, S. M., & Yoon, S. (2019). Efficacy of psychological treatment for headache disorder: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, *20*(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0965-4>
11. Minen, M. T., Torous, J., Raynowska, J., Piazza, A., Grudzen, C., Powers, S., Lipton, R., & Sevcik, M. A. (2016). Electronic behavioral interventions for headache: A systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, *17*, 51. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0608-y>
12. Monzani, L., Zurriaga, R., & López, G. V. E. (2018). Anxiety and the severity of Tension-Type Headache mediate the relation between headache presenteeism and workers' productivity. *PLOS ONE*, *13*(7), e0201189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201189>
13. Yoshimoto, T., Oka, H., Fujii, T., Nagata, T., & Matsudaira, K. (2020). The Economic Burden of Lost Productivity due to Presenteeism Caused by Health Conditions Among

- Workers in Japan. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 62(10), 883–888. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002001>
14. Uki, J., Mendoza, T., Cleeland, C. S., Nakamura, Y., & Takeda, F. (1998). A brief cancer pain assessment tool in Japanese: The utility of the Japanese Brief Pain Inventory--BPI-J. *Journal of Pain and Symptom Management*, 16(6), 364–373. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(98\)00098-0](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(98)00098-0)
 15. Kosinski, M., Bayliss, M. S., Bjorner, J. B., Ware, J. E., Garber, W. H., Batenhorst, A., Cady, R., Dahlöf, C. G. H., Dowson, A., & Tepper, S. (2003). A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 12(8), 963–974. <https://doi.org/10.1023/a:1026119331193>
 16. Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7, 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
 17. Kroenke, K., & Spitzer, R. L. (2002). The PHQ-9: A New Depression Diagnostic and Severity Measure. *Psychiatric Annals*, 32(9), 509–515. <https://doi.org/10.3928/0048-5713-20020901-06>
 18. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
 19. Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2002). The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosomatic Medicine*, 64(2), 258–266. <https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008>
 20. Munesawa, T., Morin, C. M., Inoue, Y., & Nedate, K. (2009) Development of insomnia severity index. *Japanese Journal of Psychiatric Treatment*, 24, 219–225.
 21. Tsuchiya, A., Ikeda, S., Ikegami, N., Nishimura, S., Sakai, I., Fukuda, T., Hamashima, C., Hisashige, A., & Tamura, M. (2002). Estimating an EQ-5D population value set: The case of Japan. *Health Economics*, 11(4), 341–353. <https://doi.org/10.1002/hec.673>
 22. Kessler, R. C., Barber, C., Beck, A., Berglund, P., Cleary, P. D., McKeenas, D., Pronk, N., Simon, G., Stang, P., Ustun, T. B., & Wang, P. (2003). The World Health Organization Health and Work Performance Questionnaire (HPQ). *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45(2), 156–174. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000052967.43131.51>
 23. 宮地元彦. (2013). 健康日本21（第二次）わたしたちは健康家族！！. 健康・体力づくり財団.
 24. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会（編）. (2013). 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院.
 25. Holroyd, K. A., Labus, J., & Carlson, B. (2009). Moderation and Mediation in the Psychological and Drug Treatment of Chronic Tension-type Headache: The Role of Disorder Severity and Psychiatric Comorbidity. *Pain*, 143(3), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.019>
 26. Noser, A. E., Gibler, R. C., Ramsey, R. R., Wells, R. E., Seng, E. K., & Hommel, K. A.

- (2022). Digital headache self-management interventions for patients with a primary headache disorder: A systematic review of randomized controlled trials. *Headache*, *62*(9), 1105-1119. <https://doi.org/10.1111/head.14392>.
27. Li, Y., & Tse, M. Y. M. (2020). An Online Pain Education Program for Working Adults: Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, *22*(1), e15071. <https://doi.org/10.2196/15071>
28. Kleiboer, A., Sorbi, M., van Silfhout, M., Kooistra, L., & Passchier, J. (2014). Short-term effectiveness of an online behavioral training in migraine self-management: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, *61*, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.07.009>
29. Probyn, K., Bowers, H., Mistry, D., Caldwell, F., Underwood, M., Patel, S., Sandhu, H. K., Matharu, M., Pincus, T., & CHESS team. (2017). Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: A systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*, *7*(8), e016670. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016670>
30. Taguchi, K., Numata, N., Takanashi, R., Takemura, R., Yoshida, T., Kutsuzawa, K., Yoshimura, K., Nozaki-Taguchi, N., Ohtori, S., & Shimizu, E. (2021). Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of Videoconference-Based Integrated Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Pain: Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, *23*(11), e30690. <https://doi.org/10.2196/30690>
31. Autret, A., Valade, D., & Debiais, S. (2012). Placebo and other psychological interactions in headache treatment. *J Headache Pain*, *13*(3). <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0422-0>
32. Eysenbach, G. (2005). The Law of Attrition. *Journal of Medical Internet Research*, *7*(1), e402. <https://doi.org/10.2196/jmir.7.1.e11>
33. 菅沼信一郎. (2018) . 『<前向きな諦め>を促すインターネット認知行動療法—日本文化にそくした心理支援のために—』 . 下山晴彦監修. ミネルヴァ書房.
34. Chen, B., Li, L., Donovan, C., Gao, Y., Ali, G., Jiang, Y., Xu, T., Shan, G., & Sun, W. Prevalence and characteristics of chronic body pain in China: a national study. (2016). *Springerplus*, *30*(1). <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2581-y>

図 1. CONSORT Flow chart

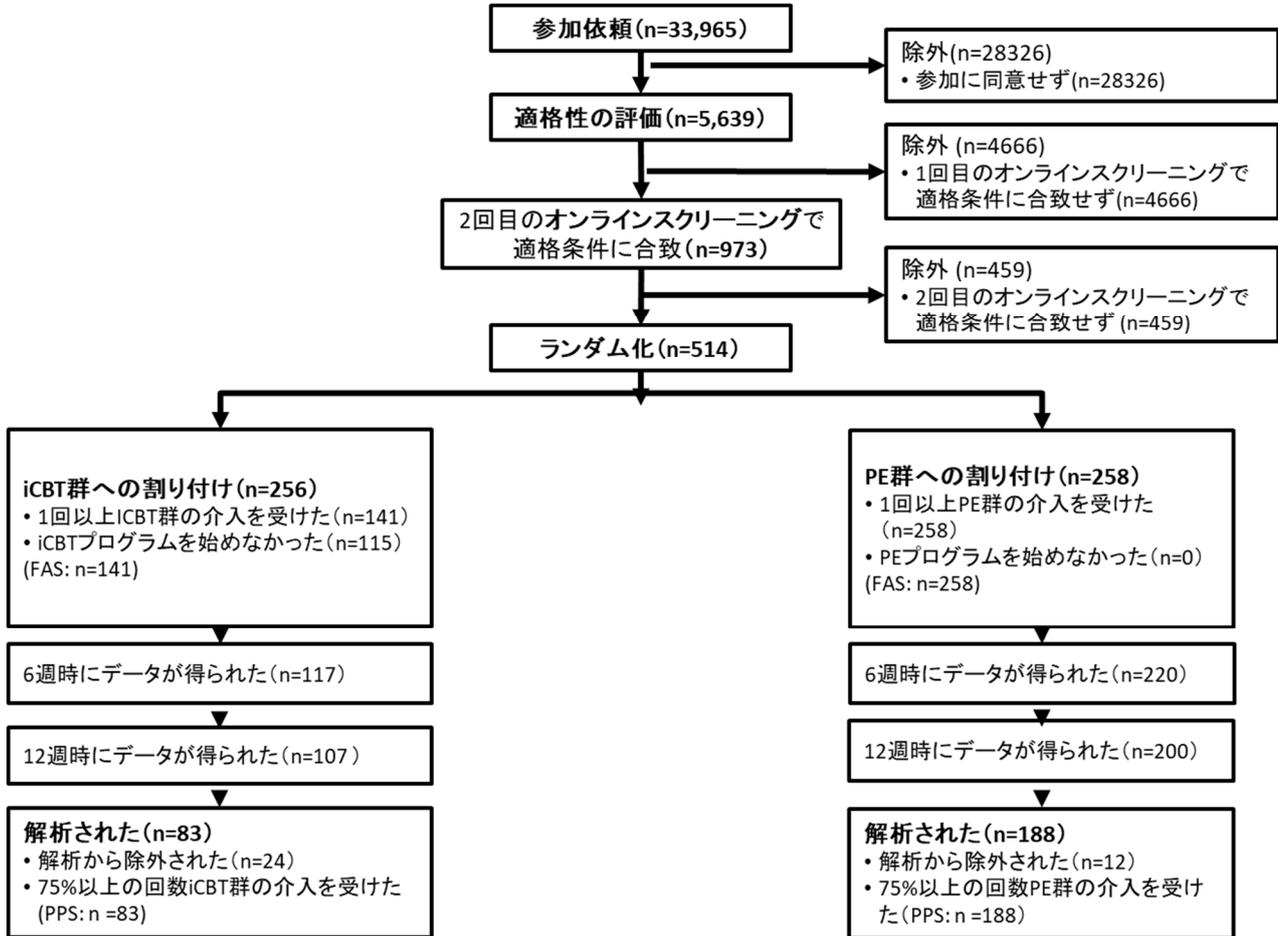


表 1 基本統計量

項目	iCBT(n=141)	PE(n=258)	p-value
女性, n(%)	92(63.9)	152(58.9)	0.392
年齡, mean(SD)	39.39(6.94)	39.43(7.37)	0.950
常勤, n(%)	120(85.1)	213(82.6)	0.742
疼痛 : BPI, mean(SD)	3.47(1.87)	3.26(1.83)	0.296
疼痛重症度 : BPI-S, mean(SD)	3.80(1.88)	3.56(1.76)	0.213
疼痛生活影響 : BPI-I, mean(SD)	3.26(2.06)	3.09(2.08)	0.416
頭痛頻度(回/週), mean(SD)	3.18(1.24)	3.17(1.27)	0.936
頭痛強度 : HIT-6, mean(SD)	57.89(4.90)	57.90(4.76)	0.980
破局的思考 : PCS, mean(SD)	23.26(9.81)	23.17(9.60)	0.931
不安 : GAD-7, mean(SD)	2.23(1.76)	2.24(1.81)	0.990
うつ : PHQ-9, mean(SD)	2.84(2.20)	2.95(2.27)	0.620
身体症状 : PHQ-15, mean(SD)	6.62(4.70)	6.43(4.87)	0.706
不眠重症度 : ISI, mean(SD)	7.63(4.28)	8.11(4.70)	0.310
QOL : EQ-5D, mean(SD)	0.910(0.087)	0.904(0.090)	0.512
Absolute Presenteeism, mean(SD)	67.87(16.98)	69.88(17.14)	0.262
Relative Presenteeism, mean(SD)	1.06(0.31)	1.02(0.23)	0.171

Note. BPI; Brief Pain Inventory, BPIS :Brief Pain Inventory Severity, BPII; Brief Pain Inventory Interference, HIT-6;Headache Impact Test, PCS; Pain Catastrophizing Scale, GAD-7; Generalized Anxiety Disorder-7, PHQ-9; Patient Health Questionnaire 9, PHQ-15; Patient Health Questionnaire 15, ISI; Insomnia Severity Index, EQ-5D; EuroQol 5 Dimension.

表 2 各群の主要評価項目の推移 (FAS 解析)

		iCBT		PE	
		N=	Mean(SD)	N=	Mean(SD)
BPI total	Pre	141	3.47(1.87)	258	3.26(1.83)
	Week 6	117	2.96(1.98)	220	2.79(1.67)
	Week 12	107	3.10(2.10)	200	3.06(1.79)
BPI-S	Pre	141	3.80(1.88)	258	3.56(1.76)
	Week 6	117	2.65(2.11)	220	2.57(1.76)
	Week 12	107	3.56(2.24)	200	3.51(1.86)
BPI-I	Pre	141	3.26(2.06)	258	3.09(2.08)
	Week 6	117	3.09(1.98)	220	2.78(1.64)
	Week 12	107	2.82(2.29)	200	2.80(1.93)

Note. BPI; Brief Pain Inventory, BPI-S; Brief Pain Inventory Severity, BPI-I; Brief Pain Inventory Interference.

表 3 混合効果モデルによる主要評価項目の交互作用 (FAS 解析)

Outcomes	Fixed effects	Coefficient	SE	95%CI	p
BPI total	Group×Post	0.02	0.23	-0.43 to 0.47	.934
	Group×Follow	-0.15	0.24	-0.62 to 0.32	.520
BPI-S	Group×Post	-0.10	0.24	-0.58 to 0.36	.650
	Group×Follow	-0.17	0.25	-0.66 to 0.32	.490
BPI-I	Group×Post	0.17	0.25	-0.33 to 0.67	.500
	Group×Follow	-0.14	0.26	-0.66 to 0.37	.591

Note. BPI; Brief Pain Inventory, BPI-S; Brief Pain Inventory Severity, BPI-I; Brief Pain Inventory Interference.

表 4 混合効果モデルによる主要評価項目の介入効果の推定 (FAS 解析)

	iCBT				PE			
	Change	SE	95% CI	p	Change	SE	95% CI	p
BPI total								
pre - post	-0.48	0.19	-0.84 to -0.11	.010	-0.50	0.13	-0.77 to -0.23	<.001
pre - follow	-0.38	0.19	-0.77 to -0.00	.048	-0.02	0.14	-0.51 to 0.05	.108
BPI-S								
pre - post	-1.12	0.19	-1.50 to -0.74	<.001	-1.01	0.14	-1.29 to -0.73	<.001
pre - follow	-0.25	0.20	-0.65 to 0.14	.207	-0.08	0.14	-0.37 to 0.20	.579
BPI-I								
pre - post	-0.15	0.20	-0.56 to 0.24	.447	-0.33	0.15	-0.62 to -0.03	.029
pre - follow	-0.45	0.21	-0.87 to -0.31	.035	-0.30	0.15	-0.61 to -0.00	.049

Note. BPI; Brief Pain Inventory, BPI-S; Brief Pain Inventory Severity, BPI-I; Brief Pain Inventory Interference.

表 5 各群の副次評価項目の推移 (FAS 解析)

		iCBT		PE	
		N=	Mean(SD)	N=	Mean(SD)
Headache Frequency	Pre	141	3.18(1.24)	258	3.17(1.27)
	Week 6	117	2.90(1.50)	220	3.12(1.41)
	Week 12	107	2.87(1.45)	200	3.01(1.42)
HIT-6	Pre	141	57.89(4.90)	258	57.90(4.76)
	Week 6	117	54.16(6.80)	220	55.44(6.42)
	Week 12	107	53.49(8, 32)	200	54.87(6.26)
PCS	Pre	141	23.26(9.81)	258	23.17(9.60)
	Week 6	117	20.30(10.90)	220	21.52(10.52)
	Week 12	107	19.72(11.67)	200	20.47(10.18)
GAD-7	Pre	141	2.23(1.76)	258	2.24(1.81)
	Week 6	117	2.86(3.04)	220	3.41(3.20)
	Week 12	107	2.75(3.38)	200	3.34(3.27)
PHQ-9	Pre	141	2.84(2.20)	258	2.95(2.27)
	Week 6	117	3.42(3.24)	220	4.10(3.69)
	Week 12	107	3.57(3.90)	200	3.91(3.60)
PHQ-15	Pre	141	6.62(4.70)	258	6.43(4.87)
	Week 6	117	5.53(4.27)	220	6.49(4.92)
	Week 12	107	6.37(5.27)	200	6.86(4.76)
ISI	Pre	141	7.63(4.28)	258	8.11(4.70)
	Week 6	117	7.22(4.47)	220	7.81(4.86)
	Week 12	107	6.98(4.40)	200	7.75(4.70)
EQ-5D index	Pre	141	0.910(0.087)	258	0.904(0.090)
	Week 6	117	0.900(0.114)	220	0.885(0.117)
	Week 12	107	0.897(0.129)	200	0.890(0.107)
Absolute Presenteeism	Pre	141	67.87(16.98)	258	69.88(17.14)
	Week 6	117	67.00(19.34)	220	65.54(21.57)
	Week 12	105	69.42(4.40)	198	69.14(16.46)
Relative Presenteeism	Pre	141	1.06(0.31)	258	1.02(0.23)
	Week 6	117	1.05(0.24)	219	1.03(0.24)
	Week 12	105	1.02(0.21)	198	1.03(0.27)

Note. HIT-6; Headache Impact Test, PCS; Pain Catastrophizing Scale, GAD-7; Generalized Anxiety Disorder-7, PHQ-9; Patient Health Questionnaire 9, PHQ-15; Patient Health Questionnaire 15, ISI; Insomnia Severity Index, EQ-5D; EuroQol 5 Dimension.

表 6 混合効果モデルによる副次評価項目の交互作用 (FAS 解析)

Outcomes	Fixed effects	Coefficient	SE	95%CI	p
Headache Frequency	Group×Post	-0.12	0.15	-0.41 to 0.17	.414
	Group×Follow	-0.15	0.16	-0.47 to 0.16	.338
HIT-6	Group×Post	-1.19	0.69	-2.55 to 0.16	.084
	Group×Follow	-1.66	0.80	-3.24 to 0.08	.039
PCS	Group×Post	-1.06	1.09	-3.21 to 1.07	.328
	Group×Follow	-0.72	1.18	-3.04 to 1.59	.539
GAD-7	Group×Post	-0.57	0.33	-1.23 to 0.82	.087
	Group×Follow	-0.64	0.39	-1.42 to 0.13	.105
PHQ-9	Group×Post	-0.53	0.37	-1.26 to 0.19	.152
	Group×Follow	-0.33	0.44	-1.21 to 0.54	.455
PHQ-15	Group×Post	-1.02	0.50	-2.00 to -0.40	.041
	Group×Follow	-0.67	0.54	-1.74 to 0.39	.216
ISI	Group×Post	-0.13	0.40	-0.92 to 0.65	.731
	Group×Follow	-0.35	0.43	-1.21 to 0.50	.421
EQ-5D	Group×Post	0.00	0.01	-0.01 to 0.03	.459
	Group×Follow	0.00	0.01	-0.02 to 0.03	.917
Absolute Presenteeism	Group×Post	3.88	2.29	-0.61 to 8.38	.091
	Group×Follow	2.74	2.40	-1.97 to 7.46	.254
Relative Presenteeism	Group×Post	-0.02	0.03	-0.09 to 0.05	.579
	Group×Follow	-0.04	0.03	-0.12 to 0.02	.236

Note. HIT Note. HIT-6; Headache Impact Test, PCS; Pain Catastrophizing Scale, GAD-7; Generalized Anxiety Disorder-7, PHQ-9; Patient Health Questionnaire 9, PHQ-15; Patient Health Questionnaire 15, ISI; Insomnia Severity Index, EQ-5D; EuroQol 5 Dimension.

表 7 混合効果モデルによる副次評価項目の介入効果の推定 (FAS 解析)

	iCBT				PE			
	Change	SE	95% CI	p	Change	SE	95% CI	p
Headache frequency								
pre - post	-0.23	0.12	-0.46 to 0.00	.059	-0.10	0.08	-0.28 to 0.06	.231
pre - follow	-0.27	0.13	-0.53 to -0.01	.035	-0.12	0.09	-0.30 to 0.06	.209
HIT-6								
pre - post	-3.60	0.56	-4.69 to -2.50	<.001	-2.40	0.40	-3.20 to -1.60	<.001
pre - follow	-4.51	0.65	-5.78 to -3.23	<.001	-2.84	0.47	-3.77 to -1.90	<.001
PCS								
pre - post	-2.88	0.88	-4.62 to -1.15	.001	-1.81	0.64	-3.07 to -0.55	.005
pre - follow	-3.57	0.95	-5.45 to -1.70	<.001	-2.85	0.69	-4.22 to -1.48	<.001
GAD-7								
pre - post	0.62	0.27	0.09 to 1.15	.021	1.20	0.19	0.81 to 1.59	<.001
pre - follow	0.53	0.32	-0.08 to 1.16	.092	1.18	0.23	0.72 to 1.64	<.001
PHQ-9								
pre - post	0.60	0.30	0.01 to 1.19	.044	1.14	0.21	0.70 to 1.57	<.001
pre - follow	0.76	0.36	0.05 to 1.47	.035	1.09	0.26	0.57 to 1.61	<.001
PHQ-15								
pre - post	-1.00	0.40	-1.79 to -0.20	.013	0.02	0.29	-0.55 to 0.59	.945
pre - follow	-0.07	0.43	-0.93 to 0.78	.860	0.59	0.32	-0.03 to 1.22	.064
ISI								
pre - post	-0.48	0.32	-1.12 to 0.14	.133	-0.34	0.23	-0.81 to 0.11	.141
pre - follow	-0.59	0.35	-1.29 to 0.09	.090	-0.24	0.25	-0.75 to 0.25	.340
EQ-5D								
pre - post	-0.00	0.01	-0.02 to 0.01	.423	-0.01	0.00	-0.03 to -0.00	.019
pre - follow	-0.12	0.01	-0.36 to 0.01	.283	-0.01	0.00	-0.03 to 0.00	.100
Absolute presenteeism								
pre - post	-0.58	1.85	-4.22 to 3.05	.751	-4.47	1.35	-7.12 to -1.82	.001
pre - follow	1.78	1.94	-2.02 to 5.59	.358	-0.95	1.42	-3.74 to 1.82	.500
Relative presenteeism								
pre - post	-0.01	0.03	-0.70 to 0.04	.697	0.00	0.02	-0.34 to 0.05	.684
pre - follow	-0.03	0.03	-0.99 to 0.02	.216	0.00	0.02	-0.03 to 0.05	.753

Note. HIT-6; Headache Impact Test, PCS; Pain Catastrophizing Scale, GAD-7; Generalized Anxiety Disorder-7, PHQ-9; Patient Health Questionnaire 9, PHQ-15; Patient Health Questionnaire 15, ISI; Insomnia Severity Index, EQ-5D; EuroQol 5 Dimension.

表 8 各群の主要評価項目の推移 (PPS 解析)

		iCBT		PE	
		N=	Mean(SD)	N=	Mean(SD)
BPI total	Pre	83	3.51(1.87)	188	3.31(1.79)
	Week 6	83	3.07(1.92)	188	2.82(1.65)
	Week 12	83	3.20(2.02)	188	3.06(1.78)
BPI-S	Pre	83	3.88(1.86)	188	3.63(1.76)
	Week 6	83	2.79(2.05)	188	2.57(1.72)
	Week 12	83	3.71(2.05)	188	3.51(1.87)
BPI-I	Pre	83	3.29(2.08)	188	3.12(2.03)
	Week 6	83	3.15(1.90)	188	2.82(1.67)
	Week 12	83	2.91(2.22)	188	2.80(1.92)

Note. BPI; Brief Pain Inventory, BPI-S; Brief Pain Inventory Severity, BPI-I; Brief Pain Inventory Interference.

表 9 混合効果モデルによる主要評価項目の交互作用 (PPS 解析)

Outcomes	Fixed effects	Coefficient	SE	95%CI	p
BPI total	Group×Post	0.13	0.49	-0.84 to 1.10	.790
	Group×Follow	-0.10	0.50	-1.09 to 0.87	.827
BPI-S	Group×Post	-0.37	0.27	-0.56 to 0.49	.889
	Group×Follow	-0.05	0.27	-0.58 to 0.48	.857
BPI-I	Group×Post	0.16	0.28	-0.39 to 0.73	.556
	Group×Follow	-0.05	0.26	-0.62 to 0.50	.839

Note. BPI; Brief Pain Inventory, BPI-S; Brief Pain Inventory Severity, BPI-I; Brief Pain Inventory Interference.

表 10 混合効果モデルによる主要評価項目の介入効果の推定 (PPS 解析)

	iCBT				PE			
	Change	SE	95% CI	p	Change	SE	95% CI	p
BPI total								
pre - post	-0.43	0.22	-0.87 to 0.01	.055	-0.50	0.13	-0.76 to -0.24	<.001
pre - follow	-0.30	0.20	-0.69 to 0.08	.112	-0.24	0.15	-0.54 to 0.05	.104
BPI-S								
pre - post	-1.09	0.22	-1.53 to -0.65	<.001	-1.05	0.14	-1.34 to -0.76	<.001
pre - follow	-0.16	0.22	-0.60 to 0.28	.475	-0.11	0.15	-0.40 to 0.18	.460
BPI-I								
pre - post	-0.13	0.24	-0.60 to 0.33	.575	-0.30	0.15	-0.61 to -0.00	.056
pre - follow	-0.38	0.24	-0.85 to 0.08	.110	-0.32	0.15	-0.63 to -0.01	.042

Note. BPI; Brief Pain Inventory, BPI-S; Brief Pain Inventory Severity, BPI-I; Brief Pain Inventory Interference.

表 11 各群の副次評価項目の推移 (PPS 解析)

		iCBT		PE	
		N=	Mean(SD)	N=	Mean(SD)
Headache Frequency	Pre	83	3.03(1.20)	188	3.26(1.28)
	Week 6	83	2.95(1.47)	188	3.10(1.41)
	Week 12	83	2.93(1.45)	188	3.12(1.42)
HIT-6	Pre	83	57.27(4.89)	188	57.68(4.62)
	Week 6	83	54.61(7.18)	188	55.10(6.38)
	Week 12	83	53.50(8.90)	188	54.70(0.48)
PCS	Pre	83	22.98(10.11)	188	23.51(9.38)
	Week 6	83	20.91(10.59)	188	22.38(9.85)
	Week 12	83	20.24(12.23)	188	20.15(10.12)
GAD-7	Pre	83	2.20(1.81)	188	2.13(1.77)
	Week 6	83	2.89(3.06)	188	3.30(3.06)
	Week 12	83	2.98(3.73)	188	3.28(3.24)
PHQ-9	Pre	83	2.67(1.95)	188	2.91(2.20)
	Week 6	83	3.21(2.73)	188	3.86(3.43)
	Week 12	83	3.81(4.09)	188	3.88(3.58)
PHQ-15	Pre	83	6.26(4.56)	188	6.19(4.49)
	Week 6	83	5.53(4.33)	188	6.44(4.53)
	Week 12	83	6.49(5.44)	188	6.80(4.72)
ISI	Pre	83	7.59(4.23)	188	7.90(4.36)
	Week 6	83	7.08(4.64)	188	7.55(4.66)
	Week 12	83	7.14(4.55)	188	7.66(4.73)
EQ-5D index	Pre	83	0.904(0.089)	188	0.905(0.088)
	Week 6	83	0.905(0.108)	188	0.886(0.120)
	Week 12	83	0.898(0.107)	188	0.891(0.108)
Absolute Presenteeism	Pre	83	68.55(15.54)	188	70.85(15.79)
	Week 6	83	70.24(16.00)	188	68.29(16.45)
	Week 12	83	68.55(20.12)	188	68.98(16.91)
Relative Presenteeism	Pre	83	1.04(0.23)	188	1.02(0.22)
	Week 6	83	1.02(0.16)	188	1.02(0.21)
	Week 12	83	0.99(0.23)	188	1.02(0.28)

Note. HIT-6; Headache Impact Test, PCS; Pain Catastrophizing Scale, GAD-7; Generalized Anxiety Disorder-7, PHQ-9; Patient Health Questionnaire 9, PHQ-15; Patient Health Questionnaire 15, ISI; Insomnia Severity Index, EQ-5D; EuroQol 5 Dimension.

表 12 混合効果モデルによる副次評価項目の交互作用 (PPS 解析)

Outcomes	Fixed effects	Coefficient	SE	95%CI	p
Headache Frequency	Group×Post	0.06	0.17	-0.28 to 0.42	.697
	Group×Follow	0.04	0.18	-0.32 to 0.40	.821
HIT-6	Group×Post	-0.07	0.82	-1.68 to 1.53	.925
	Group×Follow	-0.79	0.92	-2.60 to 1.01	.390
PCS	Group×Post	-0.93	1.17	-3.24 to 1.36	.424
	Group×Follow	0.60	1.25	-1.84 to 3.06	.627
GAD-7	Group×Post	-0.47	0.40	-1.26 to 0.31	.235
	Group×Follow	-0.36	0.45	-1.24 to 0.52	.425
PHQ-9	Group×Post	-0.40	0.41	-1.22 to 0.41	.332
	Group×Follow	0.17	0.48	-0.77 to 1.11	.722
PHQ-15	Group×Post	-0.98	0.56	-2.09 to 0.12	.081
	Group×Follow	-0.38	0.60	-1.56 to 0.80	.527
ISI	Group×Post	-0.15	0.45	-1.04 to 0.73	.734
	Group×Follow	-0.20	0.49	-1.16 to 0.76	.684
EQ-5D	Group×Post	0.01	0.01	-0.01 to 0.04	.200
	Group×Follow	0.00	0.01	-0.02 to 0.03	.654
Absolute Presenteeism	Group×Post	4.23	2.33	-0.34 to 8.82	.070
	Group×Follow	1.86	2.45	-2.95 to 6.67	.449
Relative Presenteeism	Group×Post	-0.01	0.04	-0.09 to 0.06	.719
	Group×Follow	-0.04	0.04	-0.12 to 0.03	.286

Note. HIT-6; Headache Impact Test, PCS; Pain Catastrophizing Scale, GAD-7; Generalized Anxiety Disorder-7, PHQ-9; Patient Health Questionnaire 9, PHQ-15; Patient Health Questionnaire 15, ISI; Insomnia Severity Index, EQ-5D; EuroQol 5 Dimension.

表 13 混合効果モデルによる副次評価項目の介入効果の推定 (PPS 解析)

	iCBT				PE			
	Change	SE	95% CI	p	Change	SE	95% CI	p
Headache frequency								
pre - post	-0.08	0.14	-0.37 to 0.20	.573	-0.15	0.09	-0.34 to 0.04	.121
pre - follow	-0.09	0.15	-0.39 to -0.20	.532	-0.13	0.10	-0.33 to 0.06	.178
HIT-6								
pre - post	-2.66	0.68	-4.00 to -1.32	<.001	-2.58	0.45	-3.47 to -1.69	<.001
pre - follow	-3.77	0.76	-5.27 to -2.26	<.001	-2.97	0.51	-3.97 to -1.97	<.001
PCS								
pre - post	-2.07	0.97	-3.98 to -0.15	.034	-1.13	0.64	-2.40 to 0.14	.081
pre - follow	-2.74	1.04	-4.79 to -0.70	.008	-3.35	0.69	-4.71 to -1.99	<.001
GAD-7								
pre - post	0.68	0.33	0.02 to 1.34	.041	1.16	0.22	0.72 to 1.60	<.001
pre - follow	0.78	0.37	0.04 to 1.52	.038	1.14	0.25	0.65 to 1.63	<.001
PHQ-9								
pre - post	0.54	0.34	-0.13 to 1.22	.119	0.94	0.23	0.49 to 1.39	<.001
pre - follow	1.14	0.40	0.35 to 1.92	.004	0.97	0.26	0.45 to 1.49	<.001
PHQ-15								
pre - post	-0.73	0.47	-1.65 to 0.18	.118	0.25	0.31	-0.36 to 0.86	.424
pre - follow	0.22	0.50	-0.75 to 1.21	.649	0.61	0.33	-0.04 to 1.26	.068
ISI								
pre - post	-0.50	0.37	-1.15 to 0.23	.183	-0.35	0.25	-0.84 to 0.14	.164
pre - follow	-0.44	0.41	-1.25 to 0.36	.279	-0.24	0.27	-0.78 to 0.29	.371
EQ-5D								
pre - post	0.00	0.01	-0.02 to 0.02	.925	-0.01	0.00	-0.03 to -0.00	.030
pre - follow	-0.00	0.01	-0.32 to 0.01	.619	-0.01	0.00	-0.03 to 0.00	.120
Absolute presenteeism								
pre - post	1.68	1.94	-2.13 to 5.50	.387	-2.55	1.29	-5.09 to -0.01	.049
pre - follow	1.85	2.04	-4.01 to 4.01	1.00	-1.86	1.36	-4.52 to 0.80	.171
Relative presenteeism								
pre - post	-0.01	0.03	-0.08 to 0.04	.571	0.00	0.02	-0.49 to 0.04	.839
pre - follow	-0.04	0.03	-0.11 to 0.01	.161	0.00	0.02	-0.50 to 0.04	.855

Note. HIT-6; Headache Impact Test, PCS; Pain Catastrophizing Scale, GAD-7; Generalized Anxiety Disorder-7, PHQ-9; Patient Health Questionnaire 9, PHQ-15; Patient Health Questionnaire 15, ISI; Insomnia Severity Index, EQ-5D; EuroQol 5 Dimension.

表 14 下位集団各群の主要評価項目の推移 (FAS 解析のみ)

		iCBT		PE	
		N=	Mean(SD)	N=	Mean(SD)
BPI total	Pre	92	3.41(1.89)	152	3.24(1.83)
	Week 6	75	3.01(2.20)	129	2.83(1.68)
	女性 Week 12	68	3.15(2.08)	114	3.02(1.87)
BPI total	Pre	49	3.55(1.84)	106	3.29(1.83)
	Week 6	42	2.86(1.55)	91	2.72(1.65)
	男性 Week 12	39	3.00(2.15)	86	3.10(1.69)
BPI total	Pre	66	3.56(2.05)	114	3.48(1.80)
	Week 6	53	3.10(2.27)	85	3.17(2.01)
	20 歳以上 40 歳未満 Week 12	48	3.27(2.25)	72	3.06(1.83)
BPI total	Pre	75	3.37(1.70)	144	3.08(1.84)
	Week 6	64	2.85(1.73)	135	2.54(1.36)
	40 歳以上 Week 12	59	2.95(1.98)	128	3.05(1.77)

表 15 混合効果モデルによる下位集団各群の主要評価項目の介入効果の推定（解析のみ）

	iCBT				PE				Group comparison	
	Change	SE	95% CI	p	Change	SE	95% CI	p	Change(SE)	p
BPI total										
女性										
pre -	-0.38	0.24	-0.86 to -	.120	-0.44	0.19	-0.80 to -	.020	0.06(0.31)	.855
post			0.10				0.07			
pre -	-0.30	0.26	-0.81 to 0.20	.237	-0.24	0.20	-0.63 to 0.14	.226	-0.06(0.33)	.845
follow										
BPI total										
男性										
pre -	-0.65	0.29	-1.22 to -	.023	-0.59	0.20	-0.97 to -	.003	-0.07(0.34)	.844
post			0.09				0.20			
pre -	-0.52	0.30	-1.10 to 0.06	.079	-0.22	0.20	-0.62 to 0.17	.274	-0.30(0.36)	.399
follow										
BPI total										
40 歳未満										
pre -	-0.49	0.22	-1.02 to 0.06	.079	-0.41	0.21	-0.83 to 0.01	.057	-0.07(0.35)	.832
post										
pre -	-0.38	0.29	-0.95 to 0.18	.184	-0.51	0.23	-0.97 to -	.027	0.12(0.37)	.729
follow							0.06			
BPI total										
40 歳以上										
pre -	-0.49	0.25	-0.99 to 0.05	.052	-0.54	0.18	-0.89 to -	.002	0.05(0.31)	.869
post							0.19			
pre -	-0.40	0.26	-0.92 to 0.11	.123	-0.05	0.18	-0.40 to 0.30	.791	-0.35(0.32)	.264
follow										