Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線の奇妙な関係

Wilcoxon-Mann-Whitney オッズ（WMWodds）と中央値の差に関する推定への応用

武田薬品工業株式会社 日本開発センター
生物統計室
工藤 健太郎、舟尾 暢男

はじめに

- 2 群間の比較において Mann–Whitney の U 検定を適用した場合、本検定に対応する推定方法としては Hodges-Lehmann 推定量が有名であるが、解析を行う状況によっては本推定方法が適切でない場合がある
- まず、Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線との間の奇妙な関係を紹介する
- 次に、Wilcoxon-Mann-Whitney オッズ（WMWodds）による推定方法を紹介した後、いくつかのシミュレーションを行い、Hodges–Lehmann による推定との比較を行う

メニュー

1. Mann–Whitney の U 検定と Hodges-Lehmann 型の推定方法
2. Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線との関係
3. WMWodds と ROC 曲線下面積（AUROC）との関係
4. 手法の比較①：Mann–Whitney の U 検定の結果との対応
5. 手法の比較②：両側 95% 信頼区間の被覆確率
6. まとめ

Mann–Whitney の U 検定

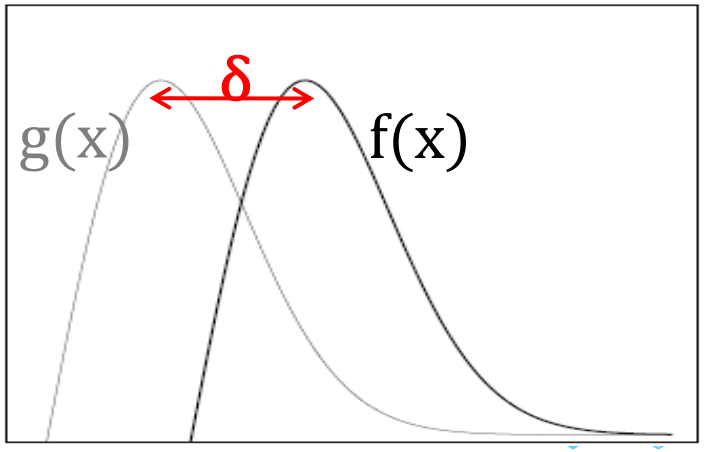
- 投与群が 2 群ある臨床試験を考える

  群 1（被験薬群）の応答変数：Y_{1i} $(\mathrm{i} = 1, \ldots, n_1)$

  群2（対照薬群）の応答変数：Y_{2i} $(\mathrm{i} = 1, \ldots, n_2)$

- 各投与群の母集団分布の確率密度関数をそれぞれ $\mathrm{f(x)}, \mathrm{g(x)}$ と表す
- Mann–Whitney の U 検定（又は、Wilcoxon の順位和検定）は、
  2 つの分布の形状は同じだが位置がある定数 δ だけずれている、
  すなわち $\mathrm{g(x)} = \mathrm{f(x} + \delta)$ を仮定し、以下の仮説について検定を行う

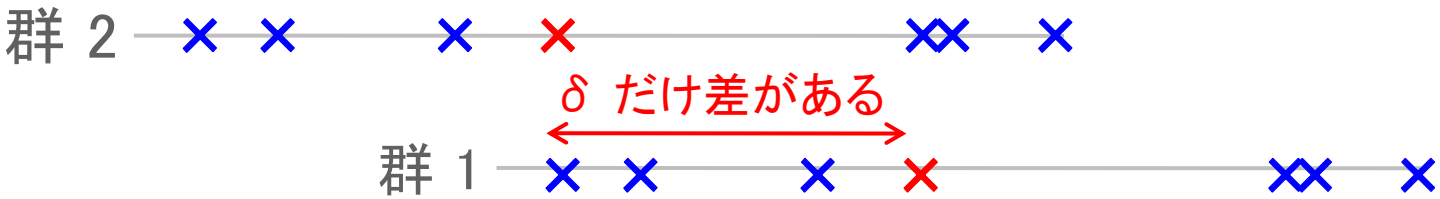
$$\begin{cases} \text{帰無仮説 } \mathrm{H_0}: \ \delta = 0 \\ \text{対立仮説 } \mathrm{H_1}: \ \delta \neq 0 \end{cases}$$



Hodges-Lehmann 型の推定方法

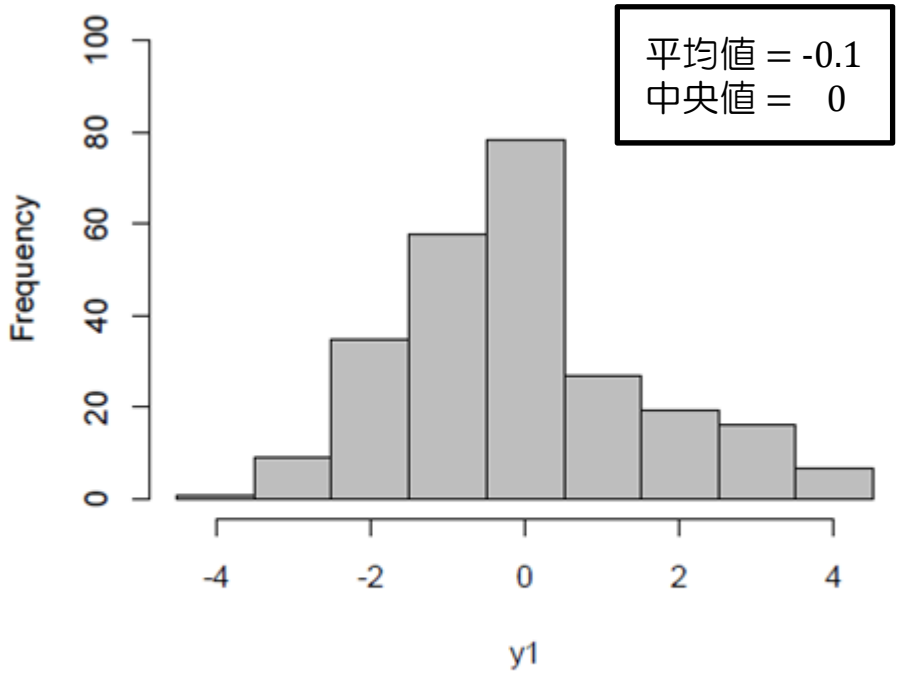
- Mann–Whitney の U 検定に対する推定方法としては、Hodges-Lehmann 型の推定方法が一般的に用いられる
  1. $n_1 n_2$ 個の $d_{ij} = Y_{1i} - Y_{2j}$ を生成する
  2. d_{ij} を小さい順に並べたものを $d_{(1)} \leq d_{(2)} \leq \cdots \leq d_{(n_1 n_2)}$ とし、
     $c_\alpha{}^* = \frac{n_1 n_2}{2} - z_{1-\alpha/2}\sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1+n_2+1)}{12}}$ とする
  3. δ の点推定値：生成した d_{ij} の中央値
  4. δ の両側 95% 信頼区間：
     - 両側 95% 信頼区間の下限 $= d_{(c_\alpha)}$
     - 両側 95% 信頼区間の上限 $= d_{(n_1 n_2 + 1 - c_\alpha)}$

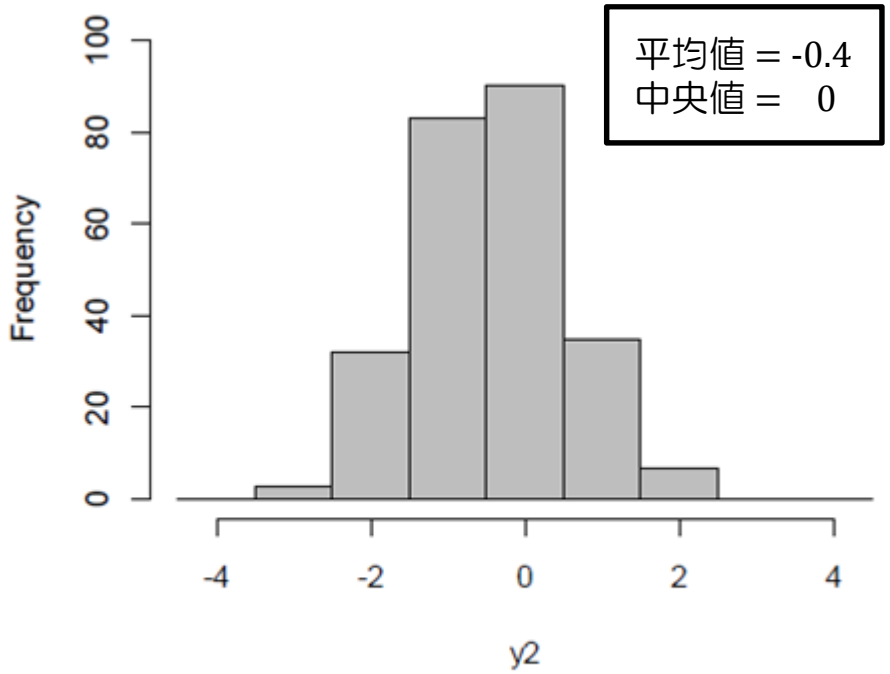
     ※ c_α：$c_\alpha{}^*$ 以下の値のうち最も大きい整数値



例

- 各投与群の応答変数の分布と要約統計量が下記である場合を考える
- すなわち、標本数が大きく、応答変数の実現値は整数であり、分布の中央値付近の密度が両群とも高く、分布の裾が一方の分布だけ広がる場合を考える





各投与群の応答変数の分布（左：群 1、右：群 2）

例

- SAS の npar1way プロシジャや R の関数 wilcox.test() にて Mann–Whitney の U 検定及びHodges-Lehmann 型による δ の推定が実行できる

SAS の npar1way プロシジャ

```
data SAMPLEDATA1 ;
  call streaminit(777) ;
  do TREAT=1 to 2 ;
    do I=1 to 250 ;
      Y =  floor( rand("NORMAL",0,1) + 3*(2-TREAT)*floor(0.15+rand("UNIFORM")) ) ;
      output ;
    end ;
  end ;
run ;

proc npar1way data=SAMPLEDATA1 correct=no hl ;
  class TREAT  ;
  var   Y ;
run ;
```

R の関数 wilcox.test()

```
set.seed(1234567)
Y1 <- floor(rnorm(250) + 3*floor(0.15+runif(250))); Y2 <- floor(rnorm(250))
wilcox.test(Y1, Y2, correct=F, conf.int=T, exact=T)
```

例

- SAS の npar1way プロシジャにて Mann–Whitney の U 検定及び Hodges-Lehmann 型による δ の推定が実行できる

Wilcoxon の順位和検定(2 標本)

正規近似

Z	1.9855
両側 Pr > |Z|	0.0471

Hodges-Lehmann 推定値

Location Shift	0.0000

95% 信頼限界		区間の中間点	漸近標準誤差
0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

- Mann–Whitney の U 検定の結果は p=0.0471 となり有意差がみられるが、δ の点推定値及び両側 95% 信頼区間の推定結果は全て 0 となり、解釈が難しい結果となる
- 特に、両側 95% 信頼区間が[0, 0]となるのは問題である。
- 後ほど紹介する WMWodds では、この様な現象は起きない

WMWOdds	SE	LowerCI exp	UpperCI exp
1.22037	0.12368	1.00051	1.48853

メニュー

1. Mann–Whitney の U 検定と Hodges-Lehmann 型の推定方法
2. Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線との関係
3. WMWodds と ROC 曲線下面積（AUROC）との関係
4. 手法の比較①：Mann–Whitney の U 検定の結果との対応
5. 手法の比較②：両側 95% 信頼区間の被覆確率
6. まとめ

Mann-Whitney の U 統計量

- 群 1 のデータ $y_{11}, \dots, y_{1n_1}$ と群 2 のデータ $y_{21}, \dots, y_{2n_2}$ を小さい順に並べ
「 y_{1i} 未満の群 2 のデータ数」を u_i 、
「 y_{1i} と値が等しい群 2 のデータ数」を $\widetilde{u_i}$ としたとき、
  - $U = \sum_{i=1}^{n_1} \left\{ u_i + \frac{1}{2} \times \widetilde{u_i} \right\}$ が Mann-Whitney の U 統計量となる

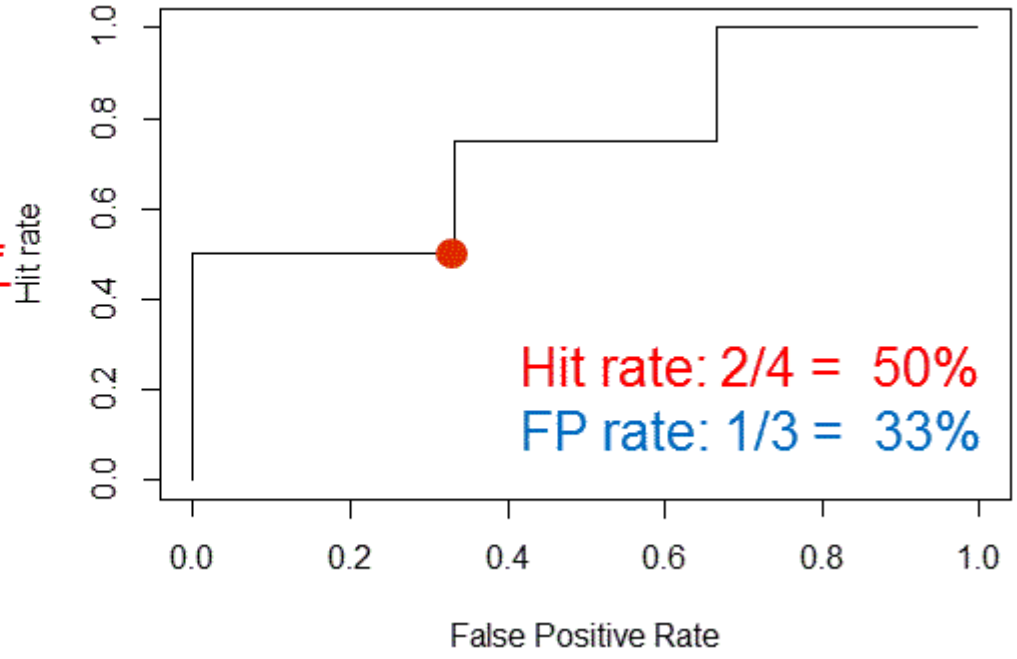
- Mann-Whitney の U 統計量と Wilcoxon 検定の検定統計量 W との間には以下の関係が成り立ち、本質的に 2 つの統計量は同等である

$$W = U + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2}$$

ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



- 「あるカットオフ値よりも高い値を群 1 であると判定」したときに、正解率（Hit rate、真陽性・感度）と誤答率（False Positive rate、偽陽性）が得られる
- このカットオフ値を変化させて描いた曲線が ROC 曲線

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

- いま想定している臨床試験について、投与群（2 群）を従属変数、応答変数を独立変数とした ROC 曲線の曲線下面積（以下、AUROC）を考えると、Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との間に面白い関係がある

タイがない場合

- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{n_1 n_2}\sum_{i=1}^{n_1} f_i$ （f_i：y_{1i} より大きい群 2 のデータ数）
- $\mathrm{Mann-Whitney\ の\ U} = \sum_{i=1}^{n_1} \mathrm{u}_i$ （u_i：y_{1i} より小さい群 2 のデータ数）
- $n_1 n_2 = \sum_{i=1}^{n_1} f_i + \sum_{i=1}^{n_1} u_i$ となるので、よって $\mathrm{AUROC} = \frac{U}{n_1 n_2}$

タイがある場合

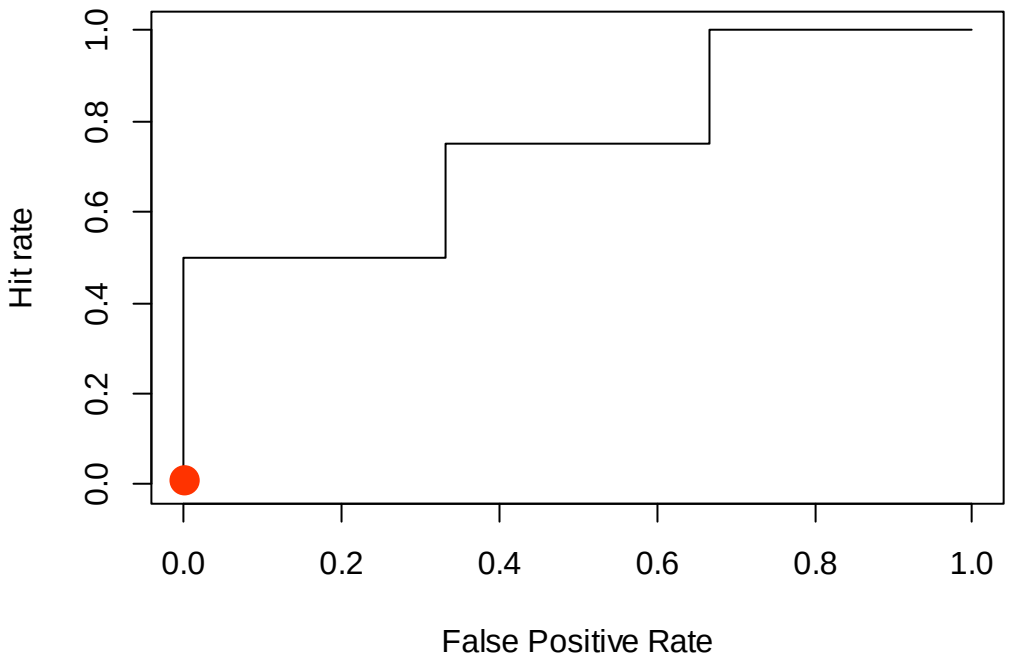
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{n_1 n_2}\sum_{i=1}^{n_1} f_i - \frac{1}{2n_1 n_2}\sum_{i=1}^{n_1}(\tilde{f}_i - f_i)$ （$\tilde{f}_i$：y_{1i} 以上の群 2 のデータ数）
  - $\tilde{u}_i = \tilde{f}_i - f_i$ としても良い。
- $\mathrm{Mann-Whitney\ の\ U} = \sum_{i=1}^{n_1} u_i + \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n_1}(\tilde{f}_i - f_i)$
- $n_1 n_2 = \sum_{i=1}^{n_1} f_i + \sum_{i=1}^{n_1} u_i + \sum_{i=1}^{n_1}(\tilde{f}_i - f_i)$となるので、よって $\mathrm{AUROC} = \frac{U}{n_1 n_2}$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



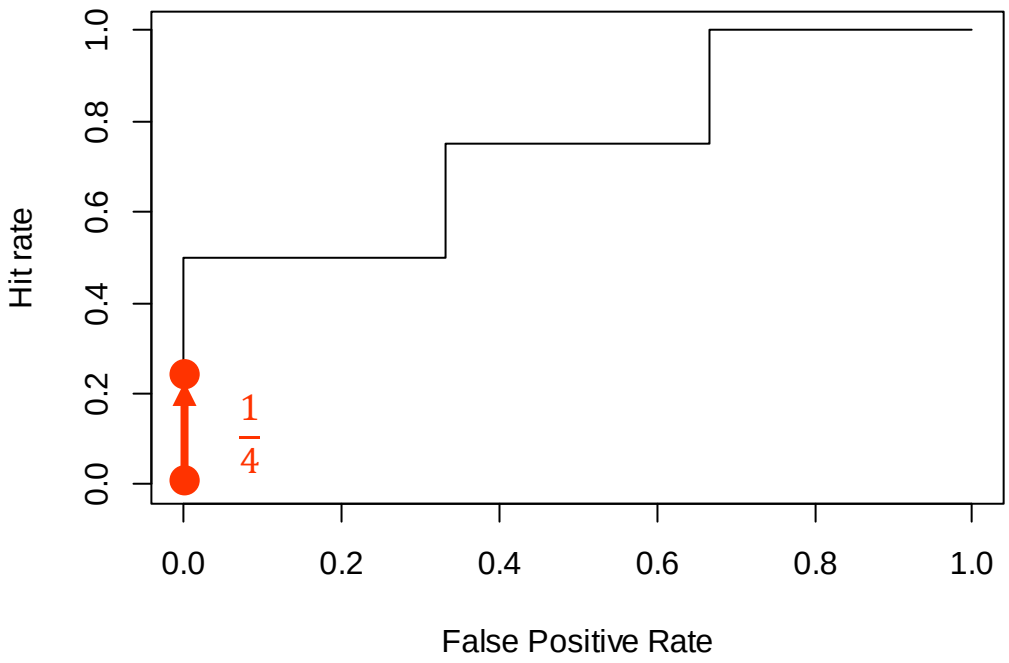
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$
- $U_1 = 1 + 2 + 3 + 3 = 9\,,\ \pi_1 = \frac{U_1}{4\times 3} = 0.75$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



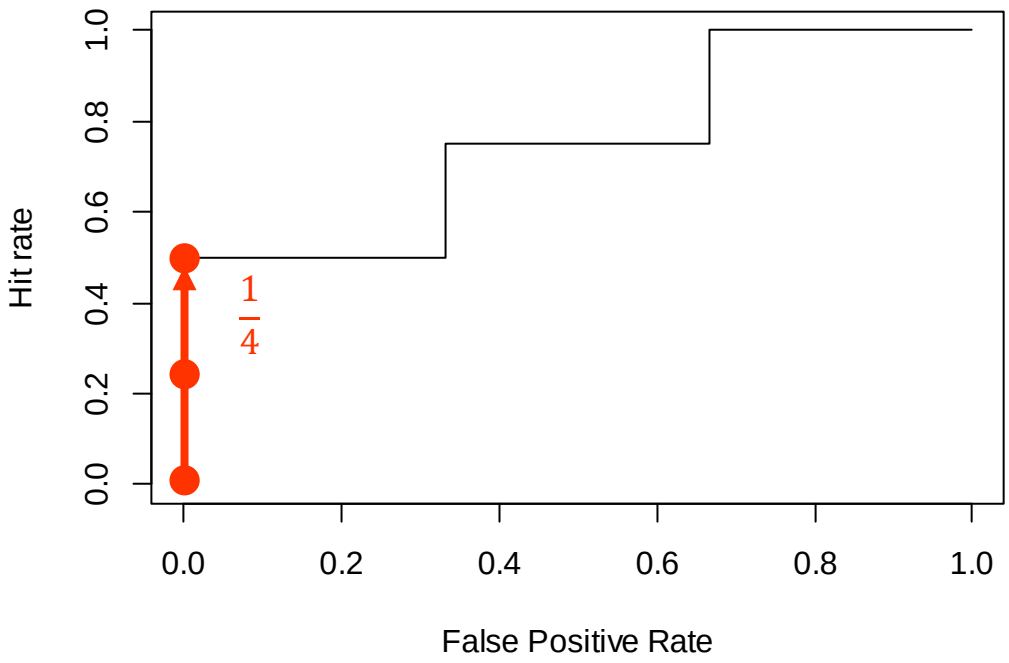
- $n_1 = 4, n_2 = 3$
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$
- $f_1 = 0$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



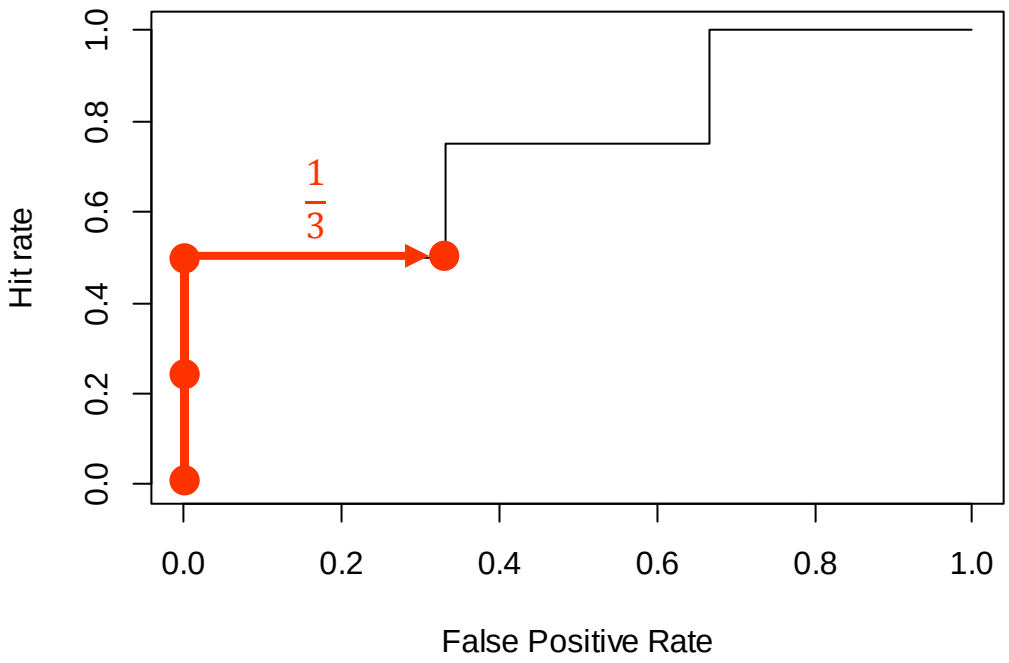
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$
- $f_2 = 0$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



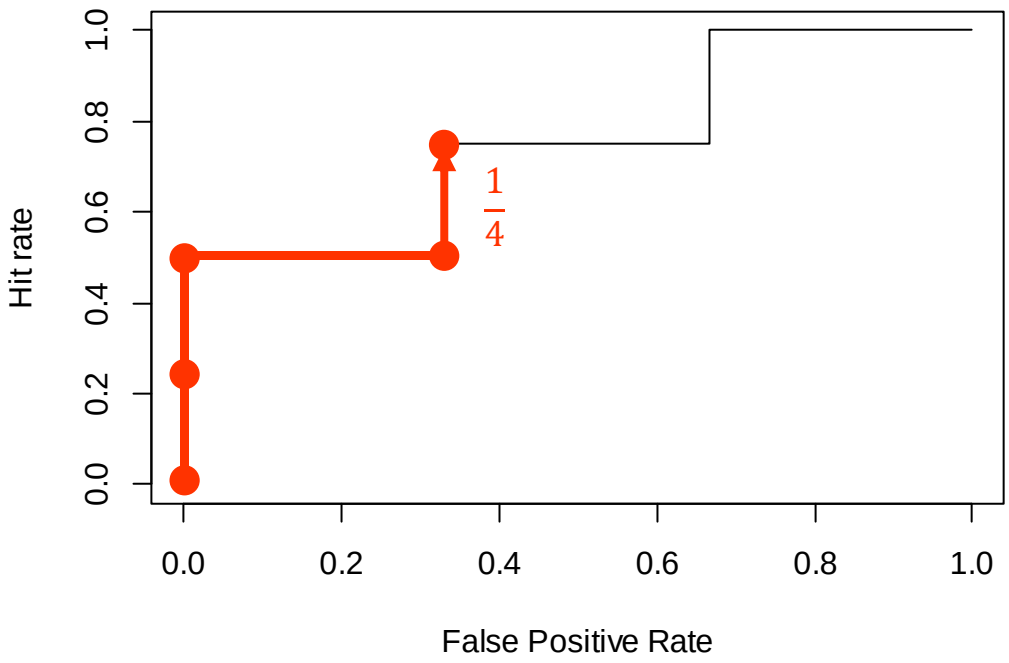
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff

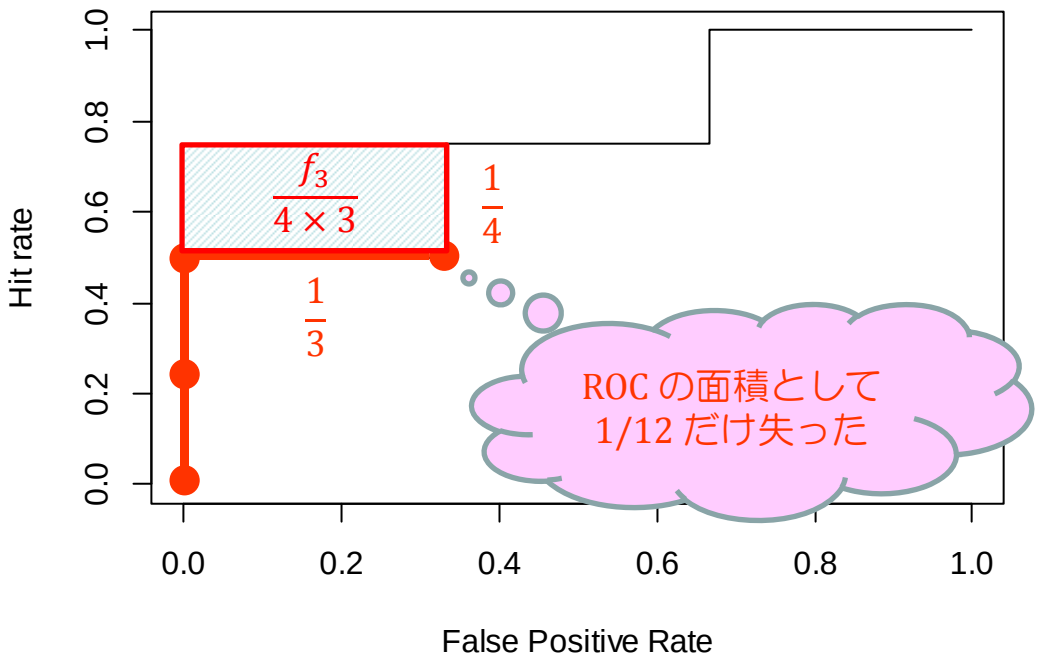


- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$
- $f_3 = 1$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11



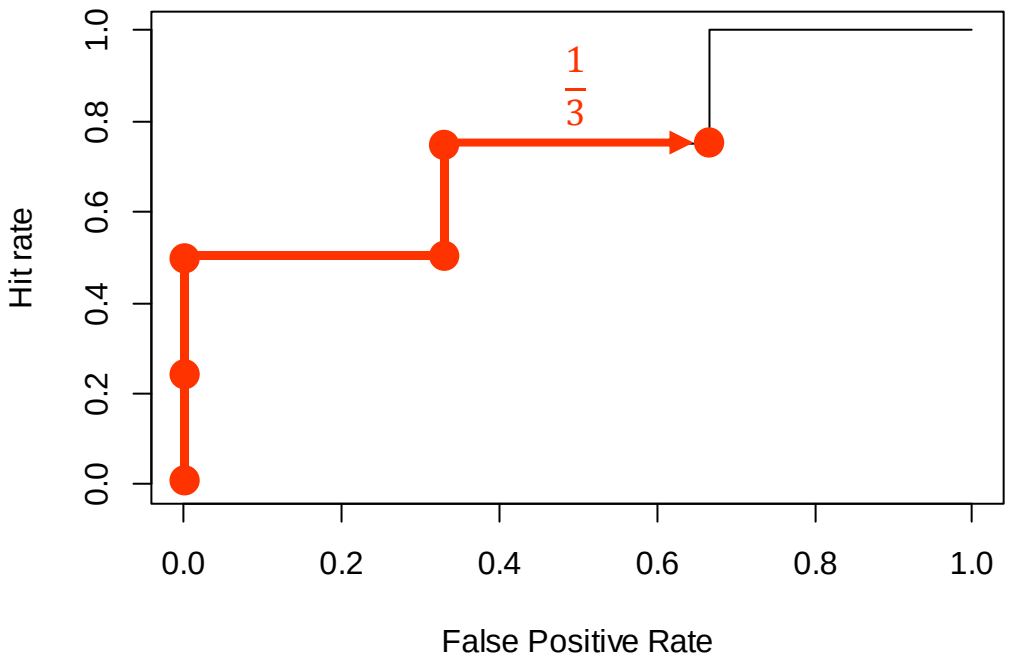
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4 \times 3} \sum_{i=1}^{4} f_i$
- $f_3 = 1$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



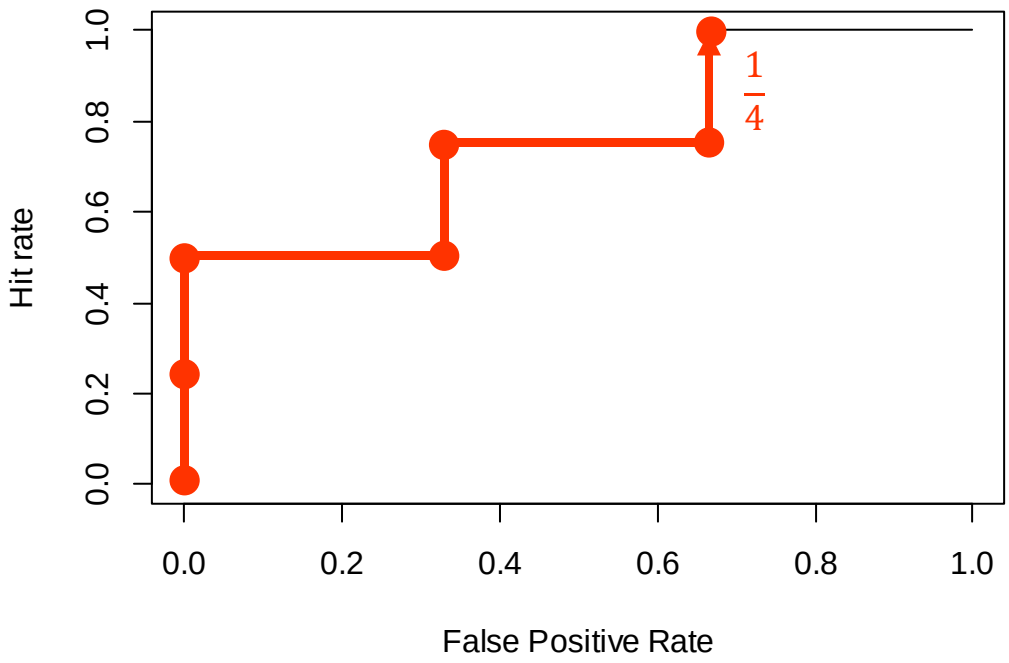
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$
- $f_3 = 1$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$

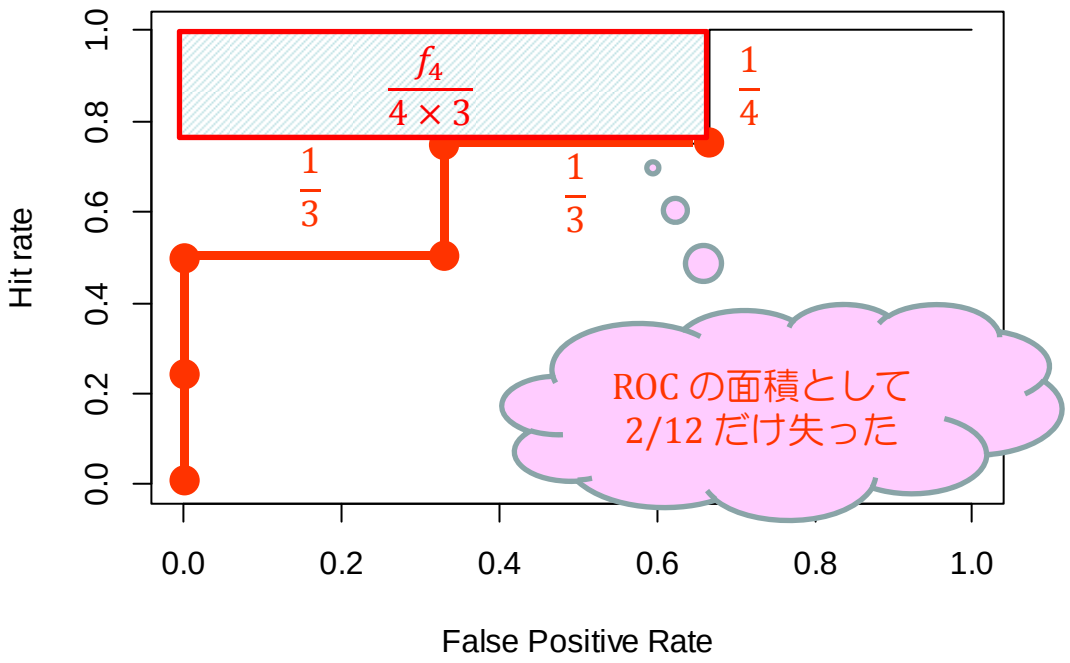
  $= 1 - \frac{1}{4\times 3}(0+0+1+2)$

- $f_4 = 2$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11



- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$

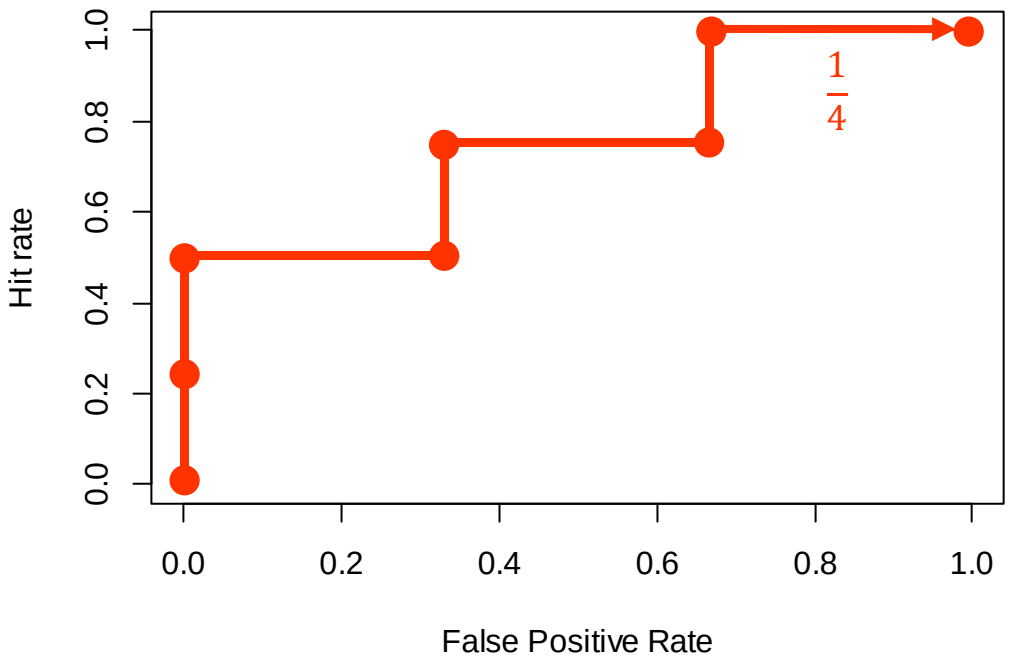
$$= 1 - \frac{1}{4\times 3}(0+0+1+2)$$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11

cuttoff



- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i$

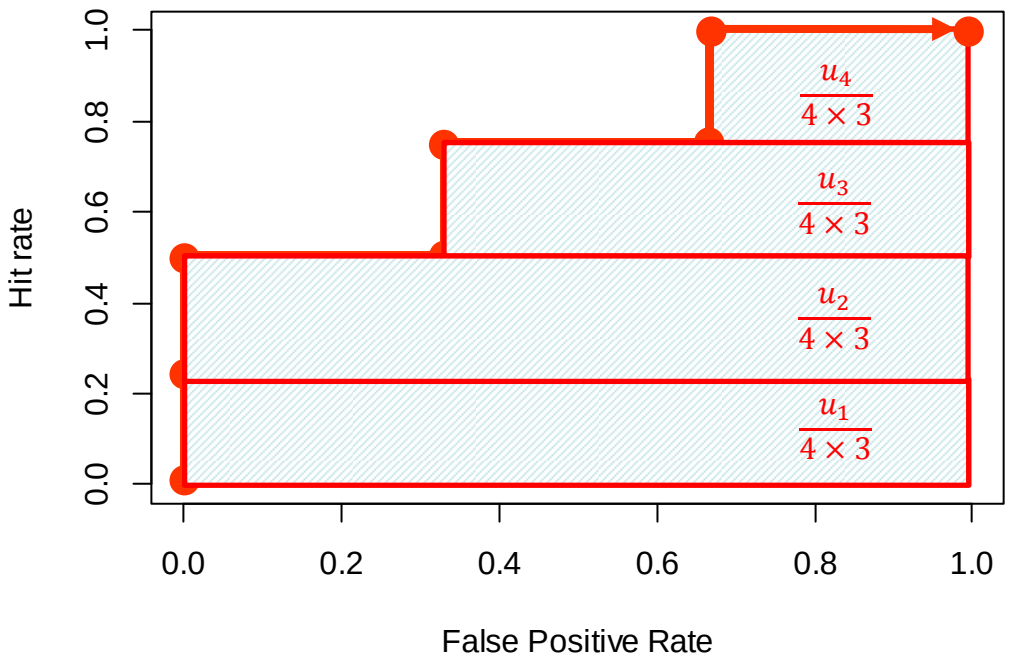
  $= 1 - \frac{1}{4\times3}(0+0+1+2) = 1 - \frac{3}{12} = 0.75$

- $U_1 = 9\,,\ \pi_1 = \frac{U_1}{4\times3} = 0.75$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表1 タイのないデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	14
2	13
1	12
2	11



- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times 3}\sum_{i=1}^{4} f_i$

  $= 1 - \frac{1}{4\times 3}(0+0+1+2) = 1 - \frac{3}{12} = 0.75$

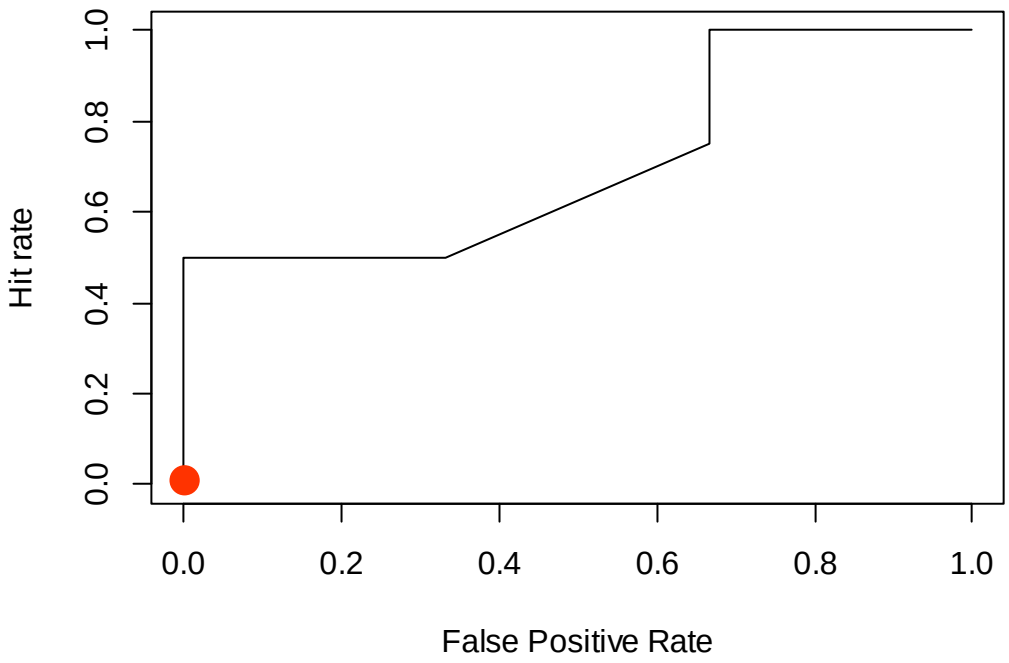
- $U_1 = 9\,,\ \pi_1 = \frac{U_1}{4\times 3} = 0.75$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表2 タイのあるデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	13
2	13
1	12
2	11

cuttoff



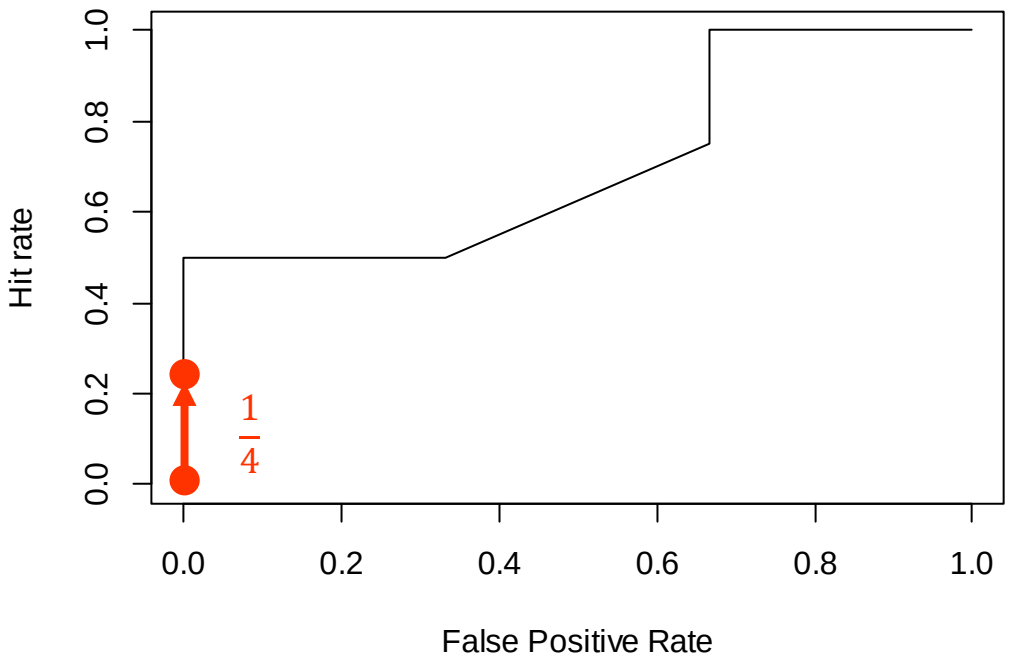
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i - \frac{1}{2\times4\times3}\sum_{i=1}^{4}(\tilde{f}_i - f_i)$
- $U_2 = 1 + 1.5 + 3 + 3 = 8.5\,,\ \pi_2 = \frac{U_2}{3\times4} = 0.708$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表2 タイのあるデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	13
2	13
1	12
2	11

cuttoff



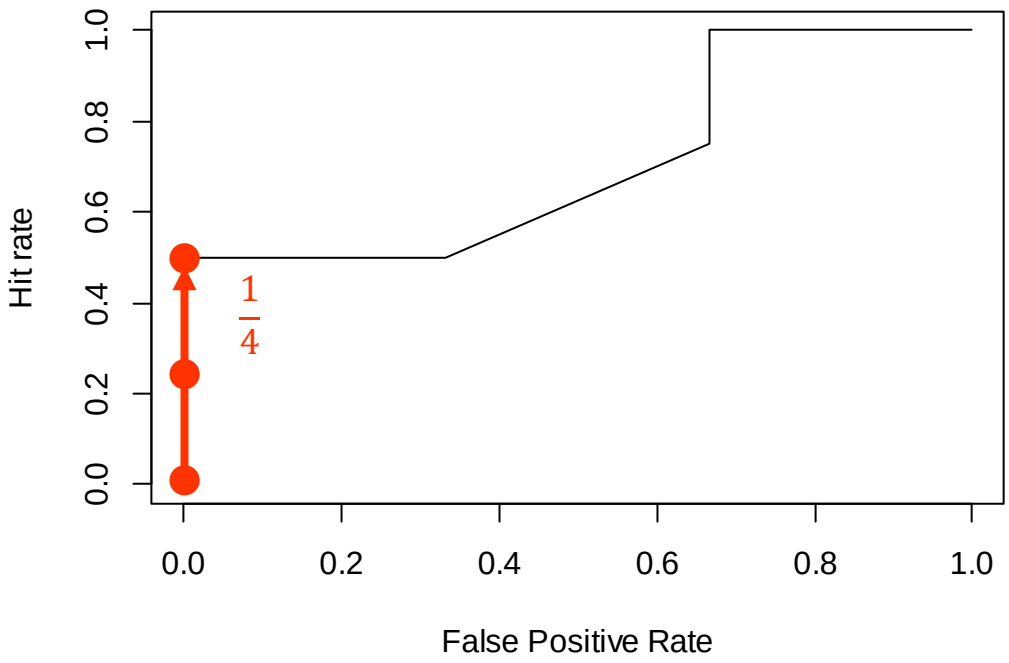
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i - \frac{1}{2\times4\times3}\sum_{i=1}^{4}(\tilde{f}_i - f_i)$
- $f_1 = 0$、$\tilde{f}_1 - f_1 = 0$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表2 タイのあるデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	13
2	13
1	12
2	11

cuttoff



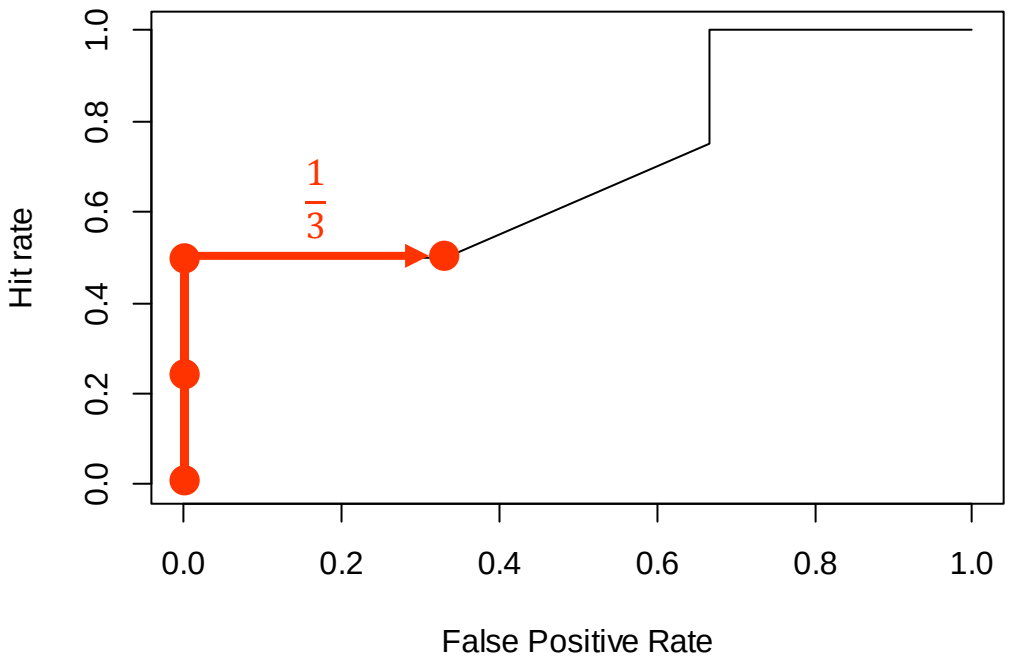
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i - \frac{1}{2\times4\times3}\sum_{i=1}^{4}(\tilde{f}_i - f_i)$
- $f_2 = 0$、$\tilde{f}_2 - f_2 = 0$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表2 タイのあるデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	13
2	13
1	12
2	11

cuttoff



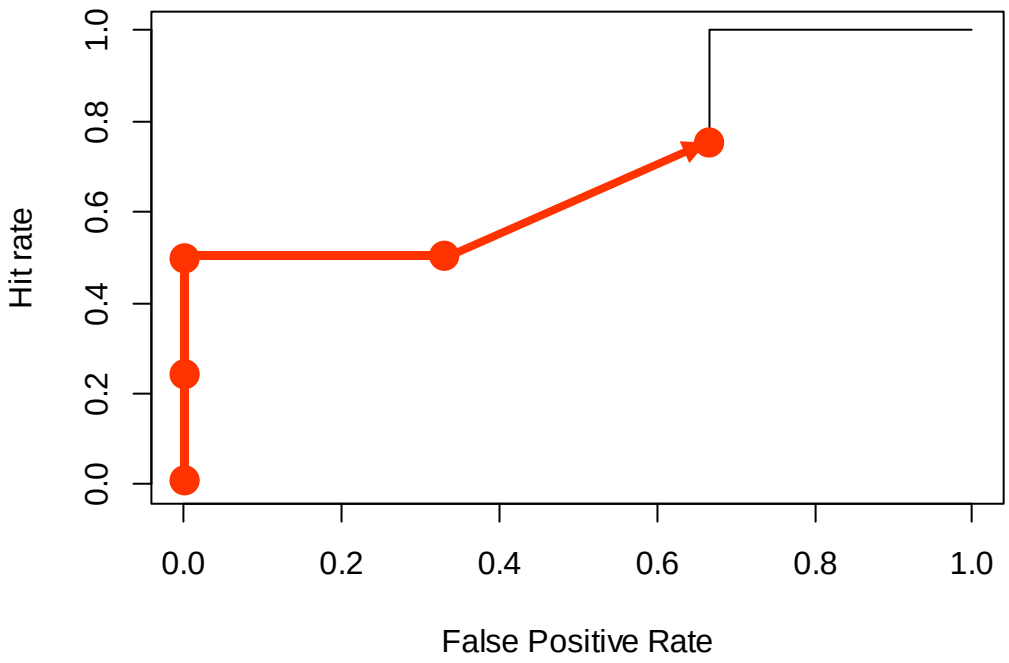
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i - \frac{1}{2\times4\times3}\sum_{i=1}^{4}(\tilde{f}_i - f_i)$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表2 タイのあるデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	13
2	13
1	12
2	11

cuttoff



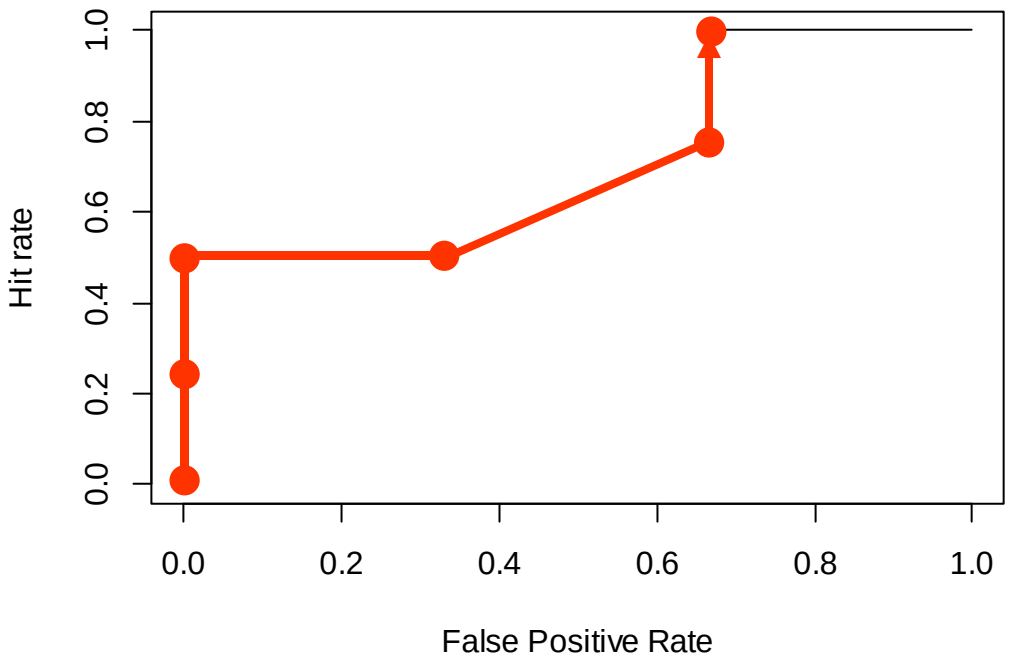
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i - \frac{1}{2\times4\times3}\sum_{i=1}^{4}(\tilde{f}_i - f_i)$
- $f_3 = 1$、$\tilde{f}_3 - f_3 = 1$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表2 タイのあるデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	13
2	13
1	12
2	11

cuttoff



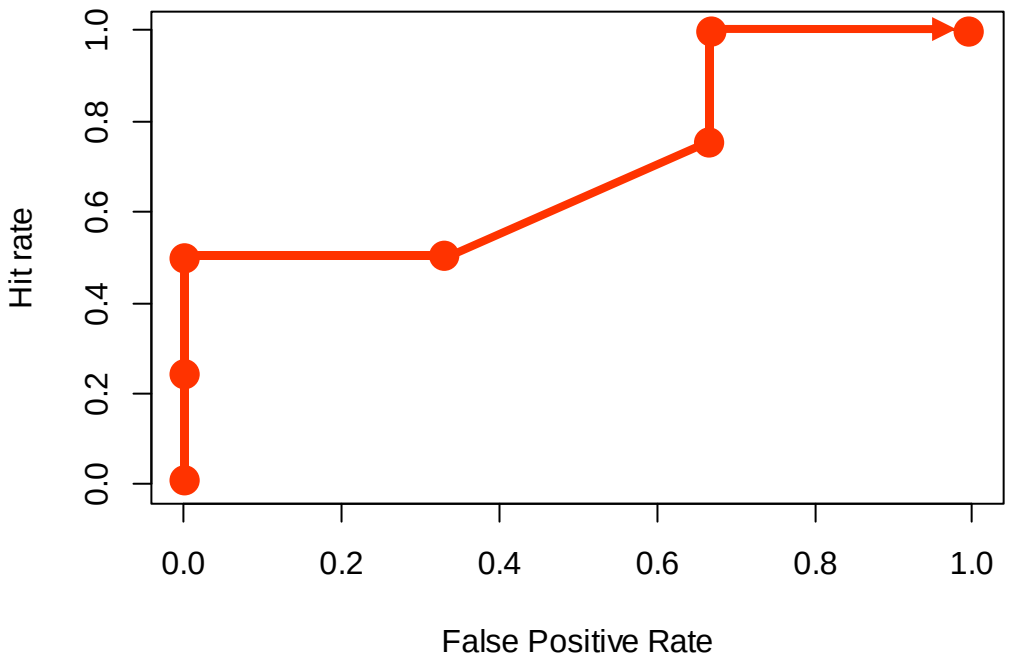
- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i - \frac{1}{2\times4\times3}\sum_{i=1}^{4}(\tilde{f}_i - f_i)$
- $f_4 = 2$、$\tilde{f}_4 - f_4 = 0$

Mann-Whitney の U 統計量と AUROC との関係

表2 タイのあるデータ

投与群	Y
1	17
1	16
2	15
1	13
2	13
1	12
2	11

cuttoff



- $\mathrm{AUROC} = 1 - \frac{1}{4\times3}\sum_{i=1}^{4} f_i - \frac{1}{2\times4\times3}\sum_{i=1}^{4}(\tilde{f}_i - f_i)$

  $= 1 - \frac{1}{4\times3}(0+0+1+2) - \frac{1}{2\times4\times3}(0+0+1+0) = \frac{17}{24} = 0.708$

- $U_2 = 8.5\,,\ \pi_2 = \frac{U_2}{4\times3} = 0.708$

メニュー

1. Mann–Whitney の U 検定と Hodges-Lehmann 型の推定方法
2. Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線との関係
3. WMWodds と ROC 曲線下面積（AUROC）との関係
4. 手法の比較①：Mann–Whitney の U 検定の結果との対応
5. 手法の比較②：両側 95% 信頼区間の被覆確率
6. まとめ

Wilcoxon-Mann-Whitney オッズ（WMWodds）

- Mann–Whitney の U 検定と、以下の仮説に関する検定とは同等

$$\begin{cases} \text{帰無仮説 } H_0\text{:}\ \ \pi = 0.5 \\ \text{対立仮説 } H_1\text{:}\ \ \pi \neq 0.5 \end{cases},\quad \pi = P(Y_1 > Y_2) + \frac{1}{2}P(Y_1 = Y_2) = \frac{U}{n_1 n_2}$$

- O'Brien（2006）は、上記の π に関するオッズを定義し、これを WMWodds とした

$$\mathrm{WMWodds} = \frac{\pi}{1-\pi}$$

  - 例えば、「WMWodds=2」は以下の様に解釈出来る
    「群 1 からランダムに選んだ標本は、群 2 からランダムに選んだ標本よりも確率的に大きく、その度合いはオッズの尺度で 2 である。」

Wilcoxon-Mann-Whitney オッズ（WMWodds）

- O'Brien（2006）では WMWodds の点推定値とその両側 95% 信頼区間の計算方法と SAS マクロが提案されているが、WMWodds の計算のための SAS マクロのリンクが切れており、現在は入手できない

- そこで本発表では、O'Brien（2006）で紹介されている方法※ よりも簡便に計算を行う目的で、Hanley（1982）、Mason（2002）及び Acion（2006）等で紹介されている「Mann-Whitney の U 統計量と、ROC 曲線の曲線下面積（AUROC）との関係」を用いて、WMWodds の点推定値とその両側 95% 信頼区間の計算を行う

※ 参考的に O'Brien（2006）で紹介されている方法の概要を Backup Slides に含めた

WMWoddsとROC曲線下面積(AUROC)との関係

- いま想定している臨床試験について、投与群(2群)を従属変数、応答変数を独立変数としたROC曲線を考えると、Mann-WhitneyのU統計量とAUROCとの間には以下の関係が成り立つ

$$\mathrm{AUROC} = \frac{U}{n_1 n_2} (= \pi)$$

- WMWodds $\left(= \frac{\pi}{1-\pi}\right)$ とAUROC との間には以下の関係が成り立つ

$$\mathrm{WMWodds} = \frac{\mathrm{AUROC}}{1 - \mathrm{AUROC}}$$

- WMWoddsに関する両側95%信頼区間は以下により計算できる

$$\left[\exp\left\{\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) - z_{0.975}\frac{\sigma}{\pi(1-\pi)}\right\}, \exp\left\{\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) + z_{0.975}\frac{\sigma}{\pi(1-\pi)}\right\}\right]$$

- 筆者が作成したSASマクロ%WMWoddsやRの関数wmwodds()にて計算できる

SAS マクロ %WMWodds

```
%macro WMWodds(_DATASET, _GROUP, _Y) ;
  ods listing close ;

  proc npar1way data=&_DATASET. correct=no ;
    class &_GROUP.  ;
    var   &_Y. ;
    ods output WilcoxonScores=WS(keep=Class SumOfScores) ;
  run ;

  proc transpose data=WS out=FLAG prefix=WSCORE_ ;
    var SumOfScores ;
    id  CLASS ;
  run ;

  data _NULL_ ;
    set FLAG ;
    if (WSCORE_1 >= WSCORE_2) then call symput("_FLAG",1);
    else                          call symput("_FLAG",2);
  run ;

  proc logistic data=&_DATASET. ;
    class &_GROUP. ;
    model &_GROUP.=&_Y. ;
    roc ;
    ods output ROCAssociation=AUROC ;
  run ;

  ods listing ;
```

```
  data WMWODDS ;
    set AUROC ;
    if (&_FLAG=1) then do ;
      WMWOdds=Area/(1-Area) ;
      SE     =StdErr/(1-Area)**2 ;
      LnWMW  =log(Area/(1-Area)) ;
      LnSE   =StdErr/(Area*(1-Area)) ;
    end ;
    else do ;
      WMWOdds=(1-Area)/Area ;
      SE     =StdErr/Area**2 ;
      LnWMW  =log((1-Area)/Area) ;
      LnSE   =StdErr/(Area*(1-Area)) ;
    end ;

    z          =quantile("NORMAL",0.975) ;
    LowerCI    =WMWOdds   - z*SE ;
    UpperCI    =WMWOdds   + z*SE ;
    LowerCI_exp=exp(LnWMW - z*LnSE) ;
    UpperCI_exp=exp(LnWMW + z*LnSE) ;

    if _n_=1;
    keep Area StdErr WMWOdds SE LowerCI UpperCI
         LowerCI_exp UpperCI_exp ;
  run ;

  title "&_DATASET." ;
  proc print noobs ;
  run ;
%mend ;
```

R の関数 wmwodds()

```
wmwodds <- function (data, y, treat, cat=1:2) {
  # install.packages("pROC", dep=T)
  library(pROC)
  roc <- roc(data$treat, data$y)
  auc <- auc(roc)
  se  <- sqrt(var(auc))
  tmp <- transform(data, r=rank(y))
  W   <- aggregate(tmp$r, list(tmp$treat), sum)
  if (subset(W, Group.1==cat[1], x) >= subset(W, Group.1==cat[2], x)) {
    WMWOdds <- auc/(1-auc)
    SE      <- se/(1-auc)^2
    LnWMW   <- log(auc/(1-auc))
    LnSE    <- se/(auc*(1-auc))
  }
  else {
    WMWOdds <- (1-auc)/auc
    SE      <- se/auc^2
    LnWMW   <- log((1-auc)/auc)
    LnSE    <- se/(auc*(1-auc))
  }
  z             <- qnorm(0.975)
  LowerCI_exp   <- exp(LnWMW - z*LnSE)
  UpperCI_exp   <- exp(LnWMW + z*LnSE)
  result        <- c(WMWOdds, SE, LowerCI_exp, UpperCI_exp)
  names(result) <- c("WMW odds", "S.E.", "Lower CI", "Upper CI")
  return(result)
}
```

計算例

- タイがない場合とある場合の 2 つのデータに対して計算例を紹介する

表1 タイのないデータ

投与群	Y	順位	u_i
2	11	1	
1	12	2	1
2	13	3	
1	14	4	2
2	15	5	
1	16	6	3
1	17	7	3

表2 タイのあるデータ

投与群	Y	順位	u_i
2	11	1	
1	12	2	1
2	13	3.5	
1	13	3.5	1.5
2	15	5	
1	16	6	3
1	17	7	3

$$U_1 = 1 + 2 + 3 + 3 = 9\,, \qquad \pi_1 = \frac{U_1}{3 \times 4} = 0.7500\,, \qquad \mathrm{WMWodds}_1 = \frac{0.7500}{1 - 0.7500} = 3.0000$$

$$U_2 = 1 + 1.5 + 3 + 3 = 8.5\,, \qquad \pi_2 = \frac{U_2}{3 \times 4} = 0.7083\,, \qquad \mathrm{WMWodds}_2 = \frac{0.7083}{1 - 0.7083} = 2.4286$$

※ 上記の π_1 と π_2 は、AUROC と一致する

SAS での計算例

- U 統計量、AUROC とその標準誤差を算出するプログラムを紹介する

プログラム１（タイのないデータ）

```
data SAMPLEDATA2 ;
  input TREAT Y ;
  cards ;
    2 11
    1 12
    2 13
    1 14
    2 15
    1 16
    1 17
  ;
run ;

proc npar1way data=SAMPLEDATA2 correct=no ;
  class TREAT  ;
  var   Y ;
run ;

proc logistic data=SAMPLEDATA2 ;
  class TREAT ;
  model TREAT=Y ;
  roc ;
run ;
```

ROC	面積	標準誤差
モデル	0.7500	0.2152
ROC1	0.5000	0

プログラム２（タイのあるデータ）

```
data SAMPLEDATA3 ;
  input TREAT Y ;
  cards ;
    2 11
    1 12
    2 13
    1 13
    2 15
    1 16
    1 17
  ;
run ;

proc npar1way data=SAMPLEDATA3 correct=no ;
  class TREAT  ;
  var   Y ;
run ;

proc logistic data=SAMPLEDATA3 ;
  class TREAT ;
  model TREAT=Y ;
  roc ;
run ;
```

ROC	面積	標準誤差
モデル	0.7083	0.2282
ROC1	0.5000	0

SAS での計算例

- 表 1 と表 2 のデータに対して SAS マクロ「%WMWodds」を適用し、それぞれの WMWodds を計算する

```
%WMWodds(SAMPLEDATA2, TREAT, Y) ;    *--- 表1 ;
```

SAMPLEDATA2

Area	StdErr	WMWOdds	SE	LowerCI exp	UpperCI exp
0.7500	0.2152	3	3.44265	0.31646	28.4392

```
%WMWodds(SAMPLEDATA3, TREAT, Y) ;    *--- 表2 ;
```

SAMPLEDATA3

Area	StdErr	WMWOdds	SE	LowerCI exp	UpperCI exp
0.7083	0.2282	2.42857	2.68272	0.27866	21.1656

- ✓ Area：AUROC の点推定値
- ✓ StdErr：AUROC の標準誤差
- ✓ WMWOdds：WMWodds の点推定値
- ✓ SE：WMWodds の標準誤差
- ✓ LowerCI_exp：WMWodds の両側95%信頼区間の下限
- ✓ UpperCI_exp：WMWodds の両側95%信頼区間の上限

R での計算例

- Mann–Whitney の U 検定の実施、AUROC とその標準誤差を算出するプログラムを紹介する

プログラム１（タイのないデータ）

```
> mydata <- read.table(textConnection('
+ treat y
+ 1 17
+ 1 16
+ 2 15
+ 1 14
+ 2 13
+ 1 12
+ 2 11'), head=T)
> wilcox.test(y ~ treat, data=mydata)

        Wilcoxon rank sum test
data:  y by treat
W = 9, p-value = 0.4
alternative hypothesis: true location shift is
not equal to 0

> library(pROC)
> roc <- roc(mydata$treat, mydata$y)
> ( auc <- auc(roc) ) # AUROC
Area under the curve: 0.75
> sqrt(var(auc))      # AUROCの標準誤差
[1] 0.2151657
```

プログラム２（タイのあるデータ）

```
> mydata <- read.table(textConnection('
+ treat y
+ 1 17
+ 1 16
+ 2 15
+ 1 13
+ 2 13
+ 1 12
+ 2 11'), head=T)
> wilcox.test(y ~ treat, data=mydata)

   Wilcoxon rank sum test with continuity correction
data:  y by treat
W = 8.5, p-value = 0.4755
alternative hypothesis: true location shift is
not equal to 0

> library(pROC)
> roc <- roc(mydata$treat, mydata$y)
> ( auc <- auc(roc) ) # AUROC
Area under the curve: 0.7083
> sqrt(var(auc))      # AUROCの標準誤差
[1] 0.2282177
```

R での計算例

- WMWodds と両側 95% 信頼区間を算出するプログラムを紹介する

プログラム１（タイのないデータ）

```
mydata <- read.table(textConnection('
treat y
1 17
1 16
2 15
1 14
2 13
1 12
2 11'), head=T)
wmwodds(mydata, y, treat, 1:2)
```

```
> wmwodds(mydata, y, treat, 1:2)
  WMW odds       S.E.    Lower CI    Upper CI
 3.0000000  3.4426519  0.3164641 28.4392484
```

プログラム２（タイのあるデータ）

```
mydata <- read.table(textConnection('
treat y
1 17
1 16
2 15
1 13
2 13
1 12
2 11'), head=T)
wmwodds(mydata, y, treat, 1:2)
```

```
> wmwodds(mydata, y, treat, 1:2)
  WMW odds       S.E.    Lower CI    Upper CI
 2.4285714  2.6827227  0.2786574 21.1656262
```

メニュー

1. Mann–Whitney の U 検定と Hodges-Lehmann 型の推定方法
2. Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線との関係
3. WMWodds と ROC 曲線下面積（AUROC）との関係
4. 手法の比較①：Mann–Whitney の U 検定の結果との対応
5. 手法の比較②：両側 95% 信頼区間の被覆確率
6. まとめ

手法の比較①:Mann–Whitney の U 検定の結果との対応

- 各群の応答変数 Y_{1i} 及び Y_{2i} に対して同じ確率分布を仮定し、$\delta = 1$ だけずらしたシミュレーションデータを用いて、Hodges-Lehmann型によるδ の両側 95% 信頼区間と WMWodds の両側 95% 信頼区間について、Mann–Whitney の U 検定の結果とどれだけ対応が取れているかを調査する
- 各群の例数:250 例
- 確率分布:正規分布、指数分布、ポアソン分布及び負の二項分布
- 場面:各確率分布について、Mann–Whitney の U 検定の p 値が
  - 0.05 をわずかに下回る(有意差あり)場合と
  - 0.05 をわずかに上回る(有意差あり)場合の 2 パターンを用意

手法の比較①:Mann-Whitney の U 検定の結果との対応

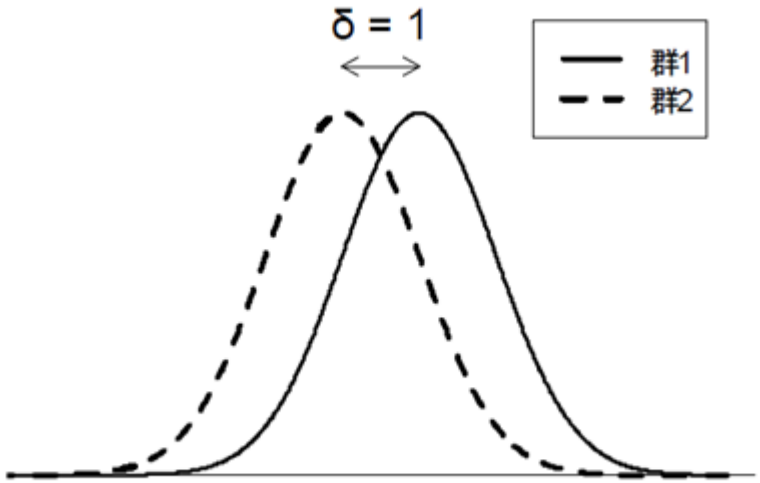


図 1　正規分布（分散≒5）

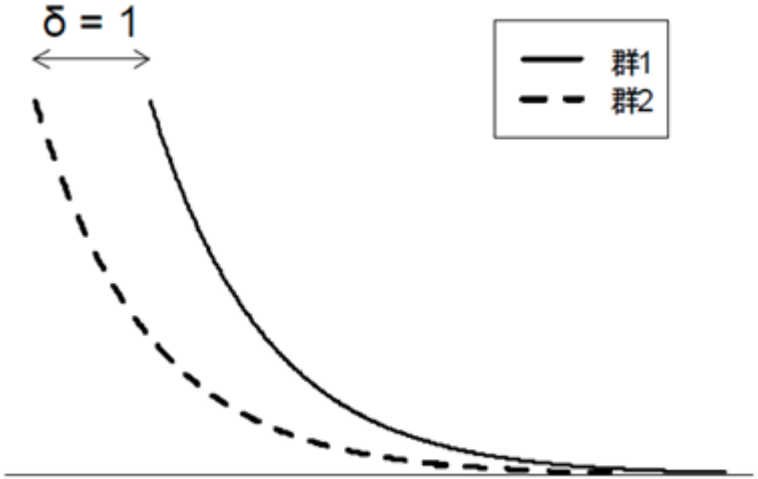


図 2　指数分布（平均≒10）

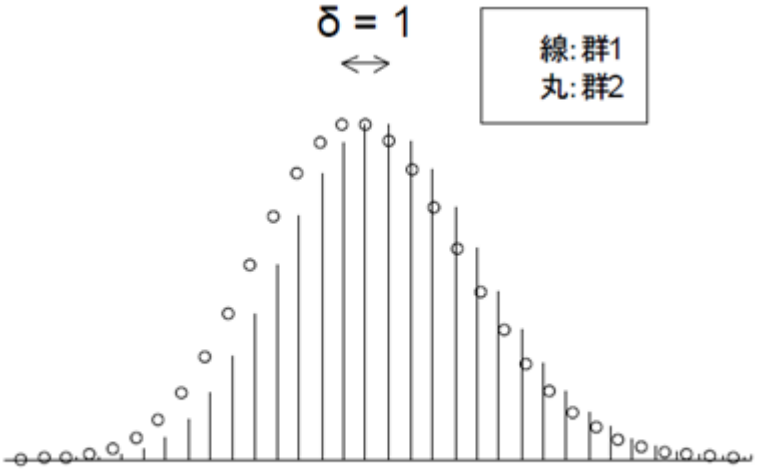


図 3　ポアソン分布（平均≒20）

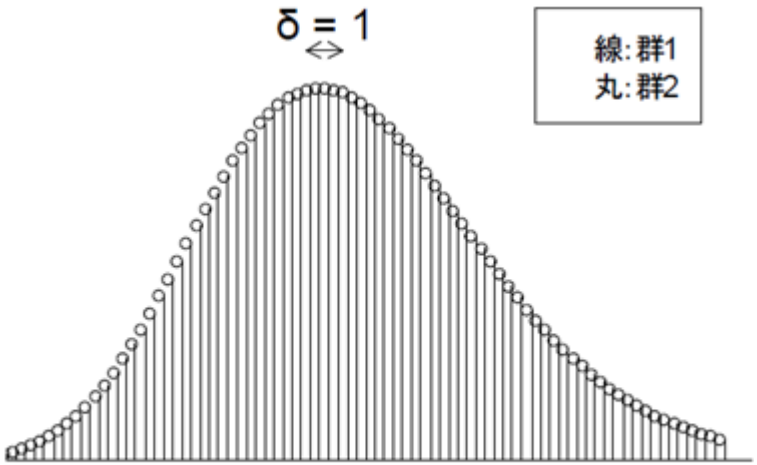


図 4　負の二項分布（成功回数＝20、p≒0.245）

手法の比較①:Mann–Whitney の U 検定の結果との対応

確率分布（1群250例）	Mann–Whitney の U 検定	Hodges-Lehmann 型		WMWodds	
		Lower	Upper	Lower	Upper
正規分布 $\hat{\delta} = 0.9$ $WMWodds = 1.2$	p=0.0480	0.0109	1.8471	1.0011	1.5055
	p=0.0494	0.0028	1.8541	0.9999	1.5037
	p=0.0502	-0.0012	1.8575	0.9991	1.5024
	p=0.0512	-0.0053	1.8610	0.9982	1.5011
指数分布 $\hat{\delta} = 0.9$ $WMWodds = 1.2$	p=0.0494	0.0010	1.8483	1.0001	1.5034
	p=0.0497	0.0005	1.8487	0.9997	1.5029
	p=0.0501	-0.0009	1.8499	0.9994	1.5025
	p=0.0515	-0.0062	1.8544	0.9981	1.5005
ポアソン分布 $\hat{\delta} = 1.0$ $WMWodds = 1.2$	p=0.0490	0.0000	2.0000	1.0006	1.5021
	p=0.0495	0.0000	2.0000	1.0001	1.5013
	p=0.0502	0.0000	2.0000	0.9995	1.5005
	p=0.0539	0.0000	2.0000	0.9963	1.4956
負の二項分布 $\hat{\delta} = 3.0$ $WMWodds = 1.2$	p=0.0481	0.0000	6.0000	1.0014	1.5047
	p=0.0494	0.0000	6.0000	1.0002	1.5029
	p=0.0508	0.0000	6.0000	0.9990	1.5010
	p=0.0515	0.0000	6.0000	0.9984	1.5001

赤字下線部：有意差あり

手法の比較①:Mann–Whitney の U 検定の結果との対応

- データが連続分布に従っている状況では(タイが生じにくい状況では)、「2 つの分布の形状は同じだが位置がある定数 δ だけずれている」という仮定が成り立っていれば、Hodges-Lehmann 型による δ の両側 95%信頼区間は良好な結果となることが分かり、WMWodds の両側 95% 信頼区間では、p 値が 0.05 をわずかに下回る状況では Hodges-Lehmann型による推定よりもわずかに劣ることが示唆された。
  (ただし、この問題は実用上はほとんど気にならないと考えられる)
- データが離散分布に従っている状況では、タイが生じやすい状況であるため、$d_{ij} = Y_{1i} - Y_{2j}$ に基づいて δ の推定を行う Hodges-Lehmann 型の方法では、d_{ij} として同じ値ばかりが生成されるため望ましい結果が得られないことが伺える。
  ⇒ さらに考察するため、先ほど用いた正規分布及び指数分布に従うデータの小数点以下を切り捨て(整数化し)、このデータに対して同様のシミュレーションを行った。

手法の比較①:Mann-Whitney の U 検定の結果との対応

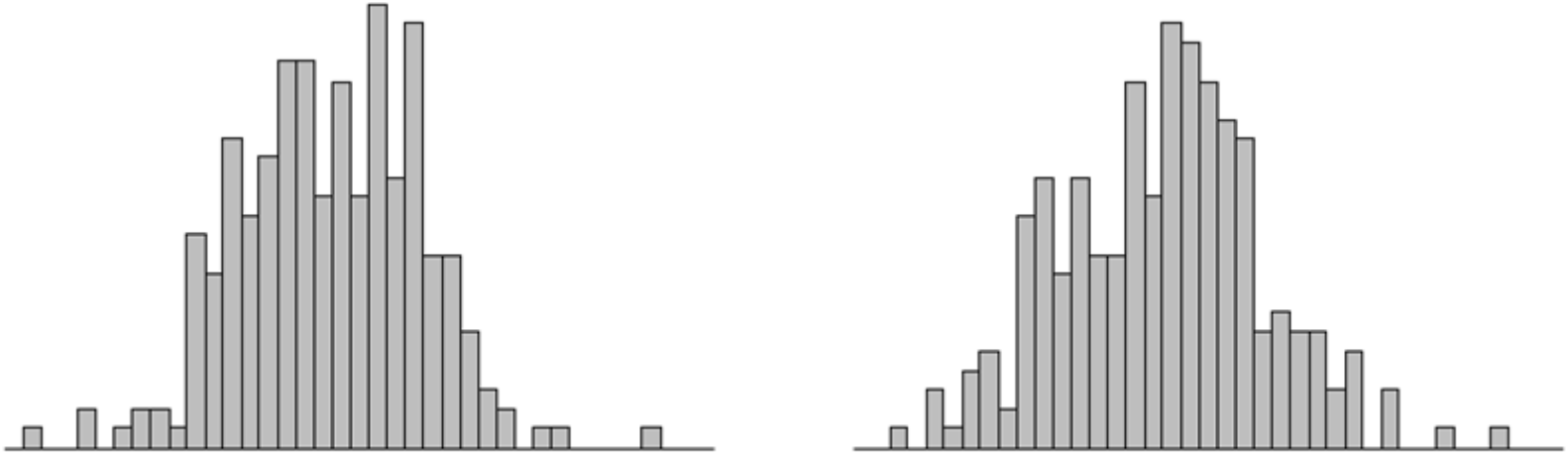


図 5　正規分布（図 1）を整数化したデータの分布の一例（左：群 1、右：群 2）

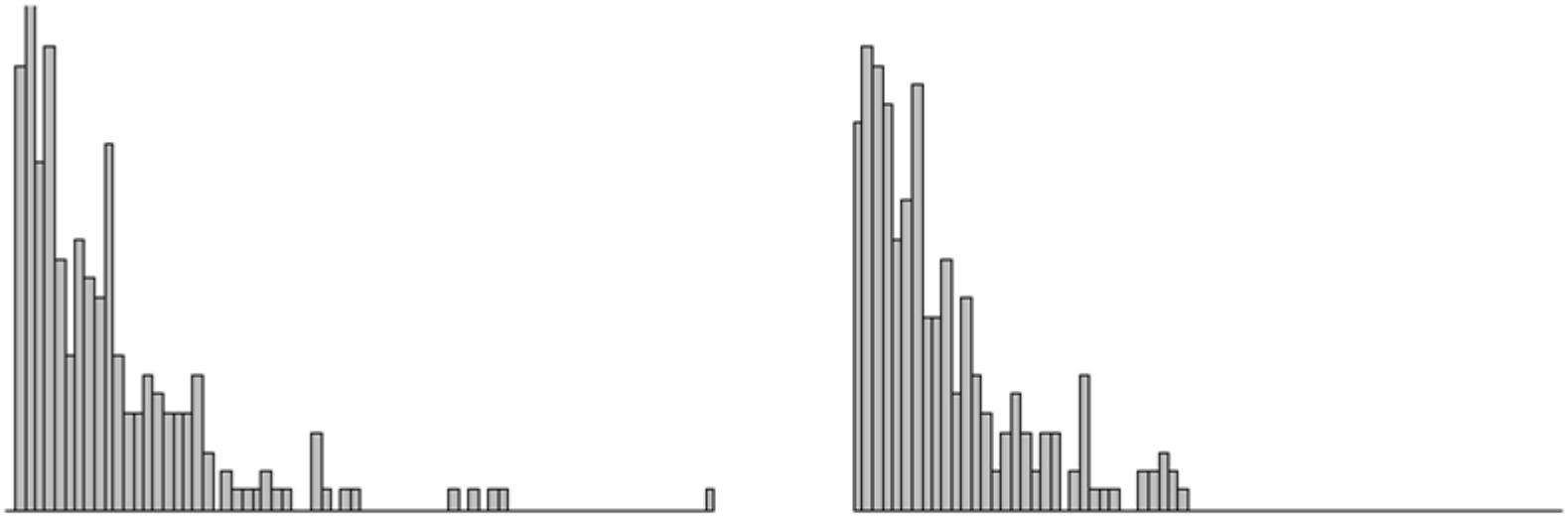


図 6　指数分布（図 2）を整数化したデータの分布の一例（左：群 1、右：群 2）

手法の比較①:Mann–Whitney の U 検定の結果との対応

確率分布 （1群250例）	Mann–Whitney の U 検定	Hodges-Lehmann 型		WMWodds	
		Lower	Upper	Lower	Upper
正規分布 $\hat{\delta} = 1.0$ $WMWodds = 1.2$	p=0.0441	0.0000	2.0000	1.0049	1.5110
	p=0.0558	0.0000	2.0000	0.9945	1.4941
	p=0.0535	0.0000	2.0000	0.9964	1.4971
	p=0.0501	0.0000	2.0000	0.9992	1.5015
指数分布 $\hat{\delta} = 1.0$ $WMWodds = 1.2$	p=0.0523	0.0000	2.0000	0.9975	1.4982
	p=0.0509	0.0000	2.0000	0.9987	1.5000
	p=0.0492	0.0000	2.0000	1.0002	1.5023
	p=0.0564	0.0000	2.0000	0.9941	1.4930

赤字下線部：有意差あり

- Hodges-Lehmann 型による δ の両側 95% 信頼区間の下限は全て 0。
- WMWodds の両側 95% 信頼区間は Mann–Whitney の U 検定の結果と対応が良く取れていることから、データの分布が連続分布でも離散分布でも、Mann–Whitney の U 検定の結果と対応が良く取れていることが分かる。

メニュー

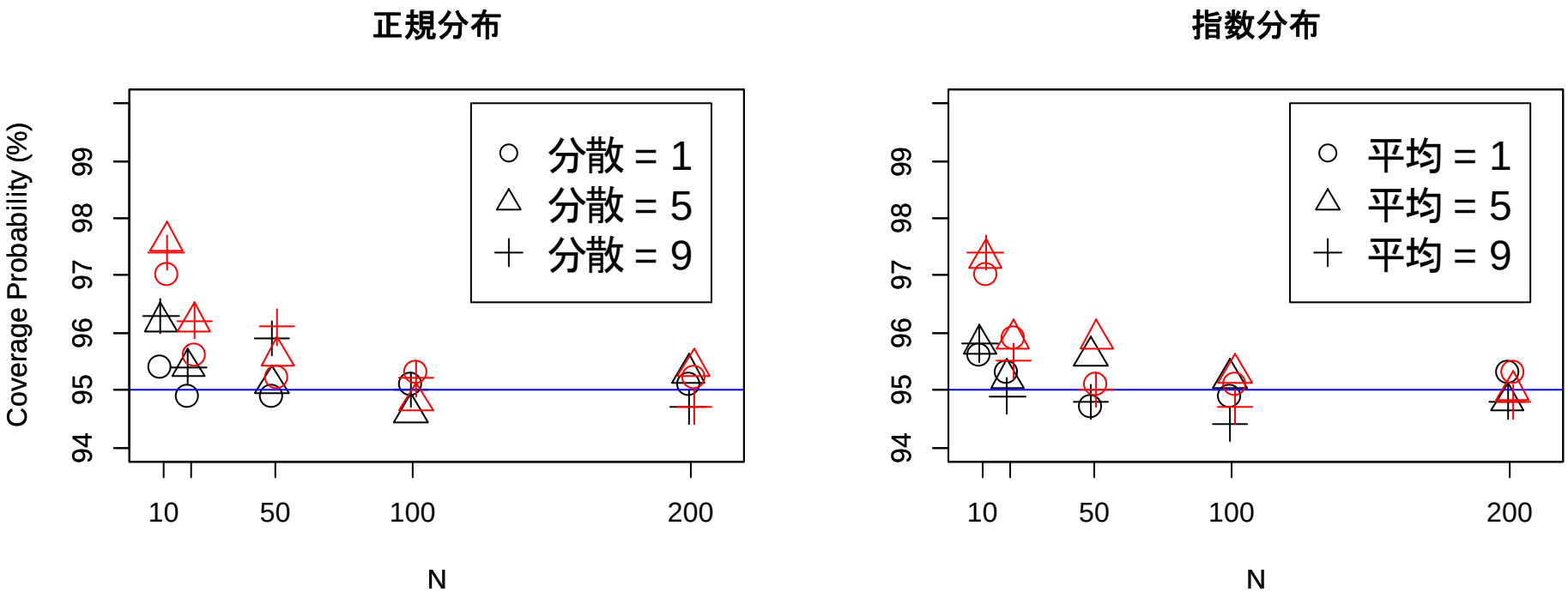
1. Mann–Whitney の U 検定と Hodges-Lehmann 型の推定方法
2. Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線との関係
3. WMWodds と ROC 曲線下面積（AUROC）との関係
4. 手法の比較①：Mann–Whitney の U 検定の結果との対応
5. 手法の比較②：両側 95% 信頼区間の被覆確率
6. まとめ

手法の比較②:両側 95% 信頼区間の被覆確率

- 前項と同様の状況ではあるが、本項では各群の応答変数 Y_{1i} 及び Y_{2i} に対して全く同じ確率分布を仮定して($\delta = 0$ として)シミュレーションデータを生成し、Hodges-Lehmann 型による δ の両側 95% 信頼区間とWMWodds の両側 95% 信頼区間について被覆確率に関する調査を行う
  - Hodges-Lehmann型:両側 95% 信頼区間が 0 を含んでいる確率
  - WMWodds : 両側 95% 信頼区間が 1 を含んでいる確率
- 各群の例数:10、20、50、100 及び 200 例
- 確率分布:正規分布、指数分布、ポアソン分布及び負の二項分布
- シミュレーション回数:5000 回

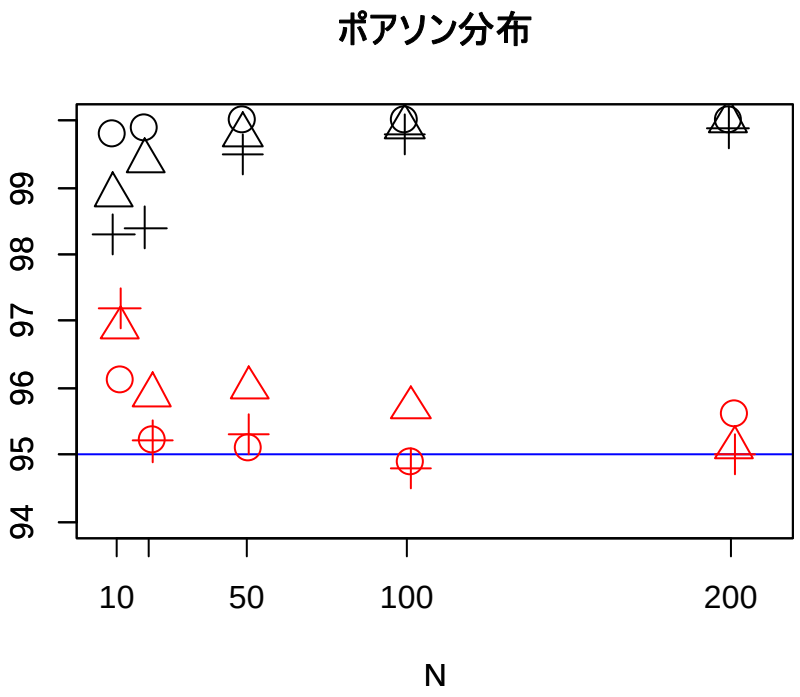
参考までに、「Mann–Whitney の U 検定の結果では有意差なしだが、各手法の両側 95% 信頼区間では有意差ありとなる確率」は、いずれも 0.0% であった。

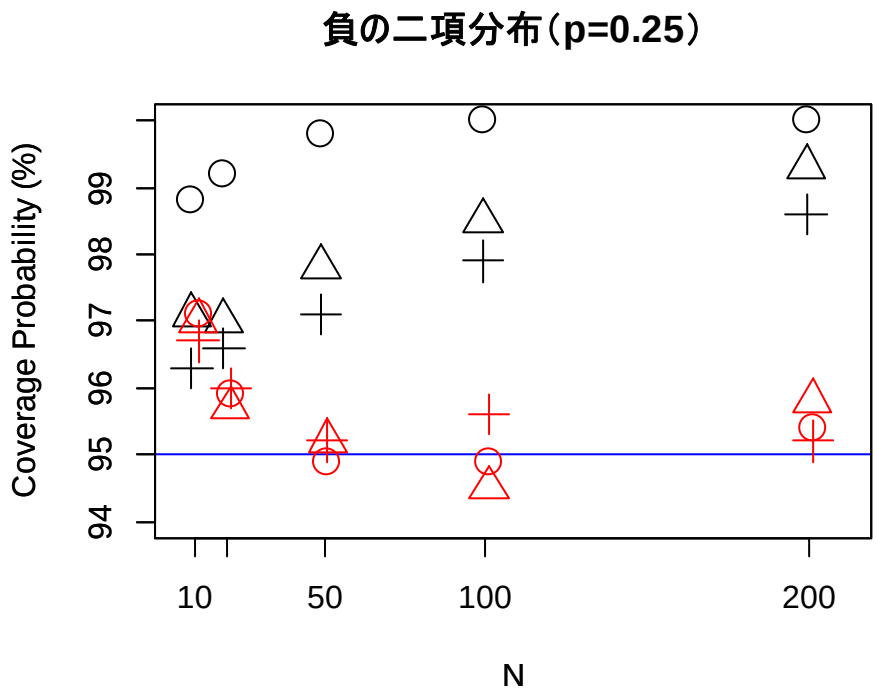
正規分布及び指数分布に関する被覆確率〔黒：Hodges-Lehmann 型、赤：WMWodds〕



- 両手法とも 95% を下回る場合が散見されたが、WMWodds の両側 95% 信頼区間の方が頻度は小さかった。
- また、WMWodds の被覆確率の範囲は 94.7%～97.6% であり、第 1 種の過誤確率は概ね 5% 以内に抑えられており、かつ過度に保守的になっていないことが示唆された。

ポアソン分布及び負の二項分布に関する被覆確率〔黒：Hodges-Lehmann 型、赤：WMWodds〕

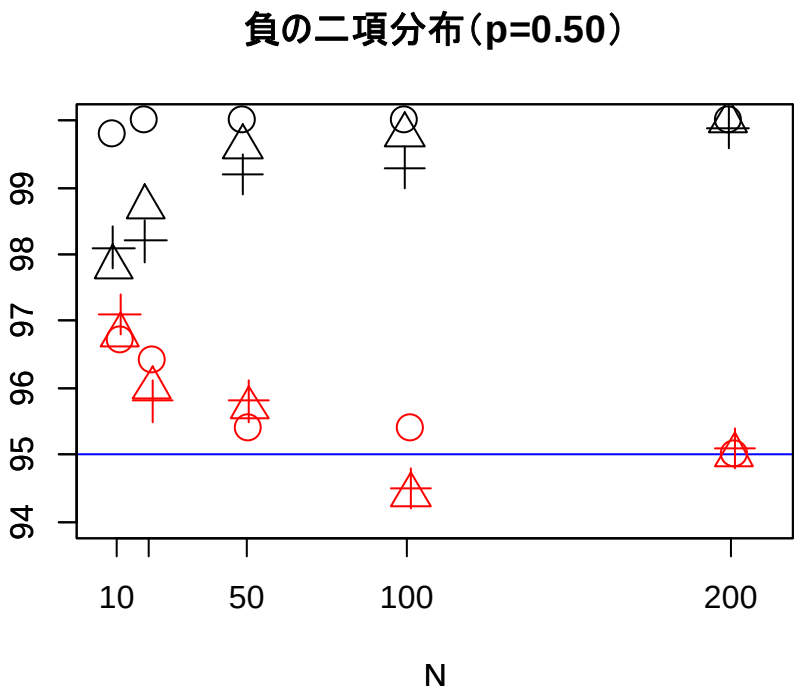


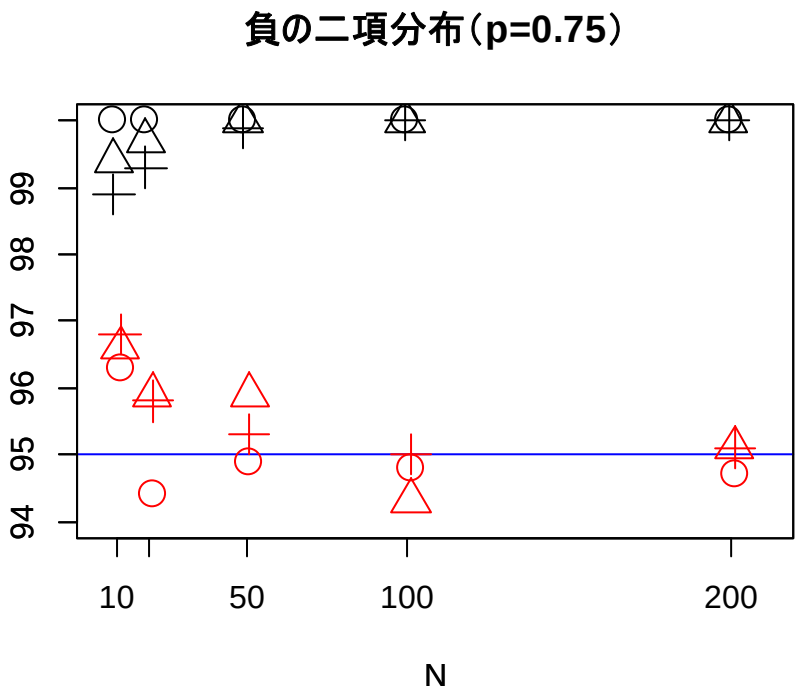


○：平均＝1
△：平均＝5
＋：平均＝9

○：成功回数＝1
△：成功回数＝5
＋：成功回数＝9

負の二項分布に関する被覆確率
〔黒：Hodges-Lehmann 型、赤：WMWodds 〕





- Hodges-Lehmann 型の被覆確率は過度に大きくなった。これは前項の考察より、離散分布に対する Hodges-Lehmann 型による δ の両側 95%信頼区間の下限は 0 になりやすいことが原因と思われる。
- WMWodds の被覆確率は 95% を下回る場合が散見されたが、被覆確率の範囲は 94.3%～97.2% であり、第 1 種の過誤確率は概ね5% 以内に抑えられており、かつ過度に保守的になっていないことが示唆された。

メニュー

1. Mann–Whitney の U 検定と Hodges-Lehmann 型の推定方法
2. Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線との関係
3. WMWodds と ROC 曲線下面積（AUROC）との関係
4. 手法の比較①：Mann–Whitney の U 検定の結果との対応
5. 手法の比較②：両側 95% 信頼区間の被覆確率
6. まとめ

まとめ

- Mann–Whitney の U 検定と ROC 曲線下面積（AUROC）との関係を紹介した
- 「Mann–Whitney の U 検定結果との対応」と「両側95%信頼区間の被覆確率」の観点から、連続＆離散分布の場合において Hodges-Lehmann 型による δ の両側 95% 信頼区間と WMWodds とその両側95%信頼区間の比較を行った。

Hodges-Lehmann 型による両側 95% 信頼区間

データが連続分布に従っている場合は望ましいが、データが離散分布に従っている場合やタイが生じやすい状況では性能が悪くなることが示唆された。

WMWodds の両側95%信頼区間の推定結果

データの分布が連続分布であっても離散分布であっても望ましい結果となることが分かった。また、WMWodds の両側 95% 信頼区間の被覆確率は概ね 95% を上回っており、第 1 種の過誤確率の観点からも WMWodds の両側 95% 信頼区間は望ましい性質を持つことが分かった。

参考文献

Acion L, et. al.（2006）「Probabilistic index: an intuitive non-parametric approach to measuring the size of treatment effects（Statistics in Medicine, Volume 25: 591-602）」

DeLong ER, et. al.（1988）「Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach（Biometrics, Volume 44(3): 837-45）」

Divine G, et al.（2013）「A review of analysis and sample size calculation considerations for Wilcoxon tests（Anesth Analg, Volume 117(3): 699-710）」

Hanley JA, McNeil BJ（1982）「The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating (ROC) Curve Characteristic（Radiology 143(1):29-36）」

Lehmann EL, et. al.（1975）「Nonparametrics: statistical methods based on ranks（Springer）」

Mason SJ, Graham NE（2002）「Areas beneath the relative operating characteristics (ROC) and relative operating levels (ROL) curves: Statistical significance and interpretation（Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society (128): 2145-2166）」

Newcombe RG（2006a）「Confidence intervals for an effect size measure based on the Mann-Whitney statistic. Part 1: General issues and tail-area-based methods（Statistics in Medicine, Volume 25: 543-557）」

Newcombe RG（2006b）「Confidence intervals for an effect size measure based on the Mann-Whitney statistic. Part 2: Asymptotic methods and evaluation（Statistics in Medicine, Volume 25: 559-573）」

O'Brien RG, et. al.（2006）「Exploiting the link between the Wilcoxon-Mann-Whitney test and a simple odds statistic（Proceedings of the Thirty-First Annual SAS Users Group International Conference）」

Lehmann EL著、鍋谷 清治 他訳（1978）「ノンパラメトリックス（森北出版）」

岩崎 学（2006）「統計的データ解析入門 ノンパラメトリック法（東京図書）」

SAS/STAT(R) 9.2 User's Guide
http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm

ナニワ

データサイエンス研究会

Backup Slides

generalized odds ratio（genOR）

- O'Brien（2006）では、WMWodds の標準誤差は Agresti（1980）にて紹介されている generalized odds ratio（genOR）を基に算出している
- genOR の定義は以下の通り
  - $\mathrm{genOR} = \frac{\mathrm{Prob}(Y_1 > Y_2)}{\mathrm{Prob}(Y_1 < Y_2)} = \frac{1-\gamma}{1+\gamma}$
  - γ は Goodman-Kruskall gamma 統計量であり、freq プロシジャで推定値及び標準誤差の算出が可能
- タイデータが存在しなければ、genOR = WMWodds となるため、γ の標準誤差とデルタ法を用いて genOR の標準誤差が算出できる
  - $V[\mathrm{genOR}] = \frac{2}{(1-\hat{\gamma})^2} V[\hat{\gamma}]$

generalized odds ratio（genOR）

- タイデータが存在する場合、以下の手順で変換を行う
  1. 値に対する順位付けを行い、頻度集計を行う。
  2. タイデータが存在する順位について、片方の群の順位を 2 つの順位に分割する。このとき、分割された順位は元の順位に ± 0.1 をそれぞれ加えたものとなる。
  3. 分割された順位の頻度は元の頻度の 1/2 にする。
- 上記の変換を行った上で、genOR の標準誤差を算出する
- 次頁以降では、genOR を基に WMWodds の両側 95% 信頼区間を算出した場合の（すなわち、O'Brien（2006）で実施していたと予想される計算方法での）シミュレーション結果を紹介する

generalized odds ratio（genOR）

確率分布	1群あたりの例数	分布のパラメータ	Hodges-Lehmann 型	WMWodds	
				本発表の方法	O'Brien
正規分布	10例	分散＝1	95.4%	97.0%	95.6%
		分散＝5	96.2%	97.6%	96.7%
		分散＝9	96.3%	97.4%	96.5%
	20例	分散＝1	94.9%	95.6%	95.1%
		分散＝5	95.4%	96.2%	95.5%
		分散＝9	95.4%	96.2%	95.6%
	50例	分散＝1	94.9%	95.2%	95.0%
		分散＝5	95.1%	95.6%	95.3%
		分散＝9	95.9%	96.1%	95.8%
	100例	分散＝1	95.1%	95.3%	95.2%
		分散＝5	94.6%	94.8%	94.7%
		分散＝9	95.0%	95.2%	95.1%
	200例	分散＝1	95.1%	95.2%	95.1%
		分散＝5	95.3%	95.4%	95.3%
		分散＝9	94.7%	94.7%	94.7%
指数分布	10例	平均＝1	95.6%	97.0%	96.0%
		平均＝5	95.8%	97.3%	96.1%
		平均＝9	95.8%	97.4%	96.2%
	20例	平均＝1	95.3%	95.9%	95.4%
		平均＝5	95.2%	95.9%	95.3%
		平均＝9	94.9%	95.5%	94.9%
	50例	平均＝1	94.7%	95.1%	94.8%
		平均＝5	95.6%	95.9%	95.7%
		平均＝9	94.8%	95.0%	95.0%
	100例	平均＝1	94.9%	95.1%	94.9%
		平均＝5	95.2%	95.3%	95.2%
		平均＝9	94.4%	94.7%	94.5%
	200例	平均＝1	95.3%	95.3%	95.3%
		平均＝5	94.8%	95.0%	94.9%
		平均＝9	94.8%	94.8%	94.8%

シミュレーション回数は 5000 回、確率は小数第 2 位を四捨五入して表示し、95% 未満のものに下線を引いた。

generalized odds ratio（genOR）

確率分布	1群あたりの例数	分布のパラメータ	Hodges-Lehmann 型	WMWodds	
				本発表の方法	O'Brien
ポアソン分布	10例	平均＝1	99.8%	96.1%	97.4%
		平均＝5	98.9%	96.9%	96.5%
		平均＝9	98.3%	97.2%	96.3%
	20例	平均＝1	99.9%	95.2%	96.5%
		平均＝5	99.4%	95.9%	95.8%
		平均＝9	98.4%	95.2%	95.0%
	50例	平均＝1	100.0%	95.1%	96.7%
		平均＝5	99.8%	96.0%	96.1%
		平均＝9	99.5%	95.3%	95.3%
	100例	平均＝1	100.0%	94.9%	96.5%
		平均＝5	99.9%	95.7%	95.9%
		平均＝9	99.8%	94.8%	94.9%
	200例	平均＝1	100.0%	95.6%	97.0%
		平均＝5	100.0%	95.1%	95.4%
		平均＝9	99.9%	95.0%	95.2%
負の二項分布（成功回数：k）	10例	p=0.25, k＝1	98.8%	97.1%	96.7%
		p=0.25, k＝5	97.1%	97.0%	95.9%
		p=0.25, k＝9	96.3%	96.7%	95.7%
	20例	p=0.25, k＝1	99.2%	95.9%	95.9%
		p=0.25, k＝5	97.0%	95.7%	95.1%
		p=0.25, k＝9	96.6%	96.0%	95.6%
	50例	p=0.25, k＝1	99.8%	94.9%	95.2%
		p=0.25, k＝5	97.8%	95.2%	95.0%
		p=0.25, k＝9	97.1%	95.2%	95.0%
	100例	p=0.25, k＝1	100.0%	94.9%	95.3%
		p=0.25, k＝5	98.5%	94.5%	94.5%
		p=0.25, k＝9	97.9%	95.6%	95.5%
	200例	p=0.25, k＝1	100.0%	95.4%	95.8%
		p=0.25, k＝5	99.3%	95.8%	95.7%
		p=0.25, k＝9	98.6%	95.2%	95.2%

シミュレーション回数は 5000 回、確率は小数第 2 位を四捨五入して表示し、95% 未満のものに下線を引いた。

generalized odds ratio（genOR）

確率分布	1群あたりの例数	分布のパラメータ	Hodges-Lehmann 型	WMWodds	
				本発表の方法	O'Brien
負の二項分布（成功回数：k）	10例	p=0.50, k=1	99.8%	96.7%	98.1%
		p=0.50, k=5	97.8%	96.8%	96.1%
		p=0.50, k=9	98.1%	97.1%	96.3%
	20例	p=0.50, k=1	100.0%	96.4%	98.0%
		p=0.50, k=5	98.7%	96.0%	95.8%
		p=0.50, k=9	98.2%	95.8%	95.6%
	50例	p=0.50, k=1	100.0%	95.4%	97.2%
		p=0.50, k=5	99.6%	95.7%	95.6%
		p=0.50, k=9	99.2%	95.8%	95.7%
	100例	p=0.50, k=1	100.0%	95.4%	97.4%
		p=0.50, k=5	99.8%	94.4%	94.6%
		p=0.50, k=9	99.3%	94.5%	94.5%
	200例	p=0.50, k=1	100.0%	95.0%	97.4%
		p=0.50, k=5	100.0%	95.0%	95.1%
		p=0.50, k=9	99.9%	95.1%	95.3%
	10例	p=0.75, k=1	100.0%	96.3%	99.7%
		p=0.75, k=5	99.4%	96.6%	96.8%
		p=0.75, k=9	98.9%	96.8%	96.6%
	20例	p=0.75, k=1	100.0%	94.4%	99.5%
		p=0.75, k=5	99.7%	95.9%	96.4%
		p=0.75, k=9	99.3%	95.8%	95.8%
	50例	p=0.75, k=1	100.0%	94.9%	99.5%
		p=0.75, k=5	100.0%	95.9%	96.5%
		p=0.75, k=9	99.9%	95.3%	95.6%
	100例	p=0.75, k=1	100.0%	94.8%	99.5%
		p=0.75, k=5	100.0%	94.3%	95.4%
		p=0.75, k=9	100.0%	95.0%	95.5%
	200例	p=0.75, k=1	100.0%	94.7%	99.6%
		p=0.75, k=5	100.0%	95.1%	96.0%
		p=0.75, k=9	100.0%	95.1%	95.5%

シミュレーション回数は 5000 回、確率は小数第 2 位を四捨五入して表示し、95% 未満のものに下線を引いた。