

## Nonparametric test

Here's to the crazy ones, the misfits, the rebels, the troublemakers, the round pegs in the square holes... the one who see things differently – they're not fond of rules... You can quote them, disagree with them, glorify or vilify them, but the only things you can't do is ignore them because they change things...they push the human race forward, and while some may see them as the crazy ones, we see genius, because the ones who are crazy enough to think that they can change the world, are the ones who do.

--- Steve Jobs

### QUESTION

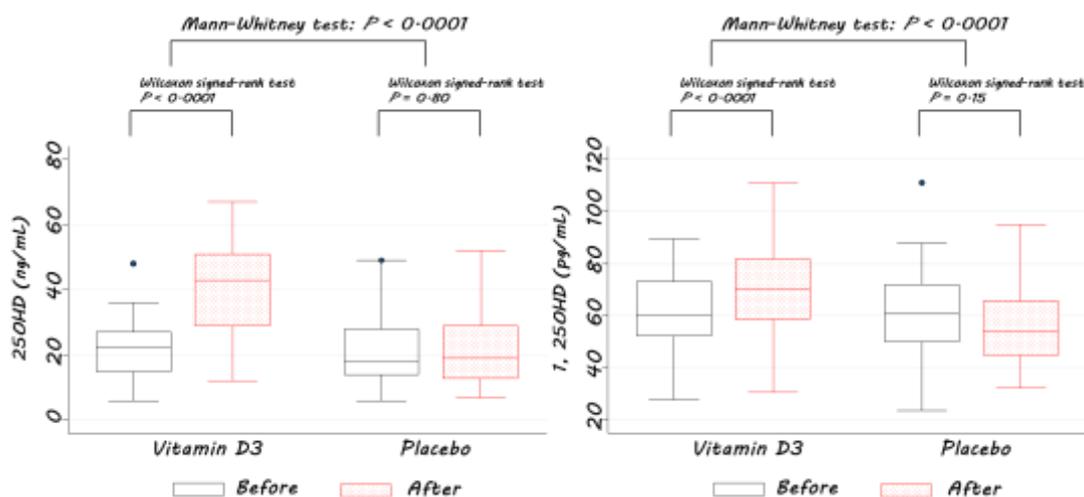
「臨床データの多くは正規分布していません。従って Student's t-test を使えません。

どうやったらよいですか？」

## THEORY

正規分布 **normal distribution** かそれに近い連続変数を解析するときは **parametric** と呼ばれる方法を用いた (8 章参照)。一方、正規分布を示さない場合には **nonparametric methods** を使用する。検査値など臨床現場で扱う連続変数には正規分布にならないものが多い。そのため **nonparametric methods** を使う機会が多い。

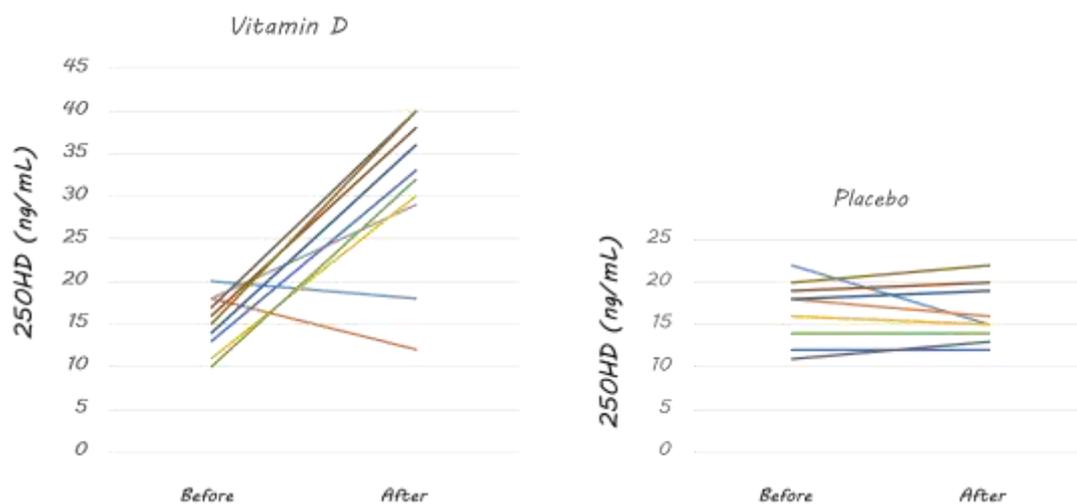
次の図を見ていただきたい。パーキンソン病患者さんを対象にランダムにビタミン D サプリメントを内服する群とプラセボ (ビタミン D は入っていないが見た目も味も全く同じカプセル) を内服する群に振り分けた。そしてサプリメント内服前と 1 年間の内服を終了するタイミングで採血をさせていただき、ビタミン D の血清濃度: 25OHD, 1.25OHD を測定したものである<sup>(1)</sup>。箱ひげ図: **box plot** (第 7 章参照) では上下対称であれば正規分布かもしれないが、図のようにボックス内の中央値が上か下に寄っていたり、上下に延びる線の長さが違っていたりすれば、あるいは外れ値の存在をみても正規分布ではないことが判る。よって、4 つのボックスはいずれも非正規分布である。その場合、**parametric test** の **paired t-test** に該当する **nonparametric test** は **Wilcoxon signed-rank test** であり、**unpaired t-test** に該当するのは **Mann-Whitney test** である。



ビタミンDサプリメント投与群では、内服前の25OHD中央値はおよそ20ng/mLだが、内服を開始1年後で40ng/mLに上昇している(図左)。同じ患者さんにおける25OHDのサプリメント内服前後比較なので、Wilcoxon signed-rank testが適応だ。解析したところP<0.0001で有意な変化であることが判った。「ビタミンD群ではサプリメント内服前に比べ1年間の内服継続後で25OHDレベルが統計学的に有意に上昇したP<0.0001」と結論付けられる。一方、見ての通りプラセボ群では25OHDはほとんど20ng/mL程度で変化がない。Wilcoxon signed-rank testでP=0.20で有意差なし。「プラセボ群ではサプリメント内服前後で25OHDに差がない」ということだ。次に、それぞれの患者さんで1年後の25OHDから内服前の25OHDを引いた値を、ビタミンD群、プラセボ群の2群間で比較してみた。unpaired t-testに該当するのはMann-Whitney testだ。ビタミンDサプリメントを投与することにより、活性型ビタミンDである1,25OHDも有意に上昇しているのが判る(図右)。以下、ビタミンD群10例、プラセボ群10例の血清ビタミンD濃度(25OHD)の仮想データを使って、Wilcoxon signed-rank testとMann-Whitney testの具体的方法について解説する。

## Wilcoxon signed-rank test

次の図は、同じ患者さんのサプリメント内服前と内服開始 1 年後の 25OHD を線でつないだグラフをビタミン D 群とプラセボ群で分けて示したものである。



ビタミン D 群では 10 人中 8 人で 25OHD が上昇しているが、2 人で下がっている。プラセボ群では 1 人下降しているが、大方変わらない。

まずは「ビタミン D 群では 25OHD が上昇しているか否か」を統計学的に検証する。

仮説

H<sub>0</sub>: ビタミンDサプリメント内服前と内服 1 年後のビタミンD血清濃度は同じである。

H<sub>A</sub>: ビタミンDサプリメント内服前と内服 1 年後のビタミンD血清濃度は異なる。

内服前:pre\_ohd、内服 1 年後: post\_ohd の 25OHD データを示してある。

active	pre_ohd	post_ohd	difference	absolute_diff	rank	signed rank plus	signed rank minus
1	20	18	-2	2	1		-1
1	18	12	-6	6	2		-2
1	18	29	11	11	3	3	
1	11	30	19	19	4	4	
1	13	33	20	20	5	5	
1	10	32	22	22	7	7	
1	14	36	22	22	7	7	
1	16	38	22	22	7	7	
1	17	40	23	23	9	9	
1	15	40	25	25	10	10	
						52	-3

difference は post\_ohd – pre\_ohd である。absolute\_diff は difference の絶対値(マイナス符号をとったもの)。absolute\_diff を小さい方から大きい方に順に並べ直し (EXCEL sort 機能を使うと便利)、順番をつける: rank。その際、差が 22 の人が 3 人いるが、rank は皆同じにする (この場合 7、2 人の場合は 6.5 など)。差が 0 の場合には rank づけしない。表のように difference の符号で rank をプラスのものとマイナスのものに振り分ける。そして合計を算出して小さい方を採用してその絶対値を T (=3) とする。

$$\mu_T = \frac{n(n+1)}{4}$$

$$\sigma_T = \sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}$$

$$z_T = \frac{T - \mu_T}{\sigma_T}$$

$$\mu_T = \frac{10(10+1)}{4} = 27.5$$

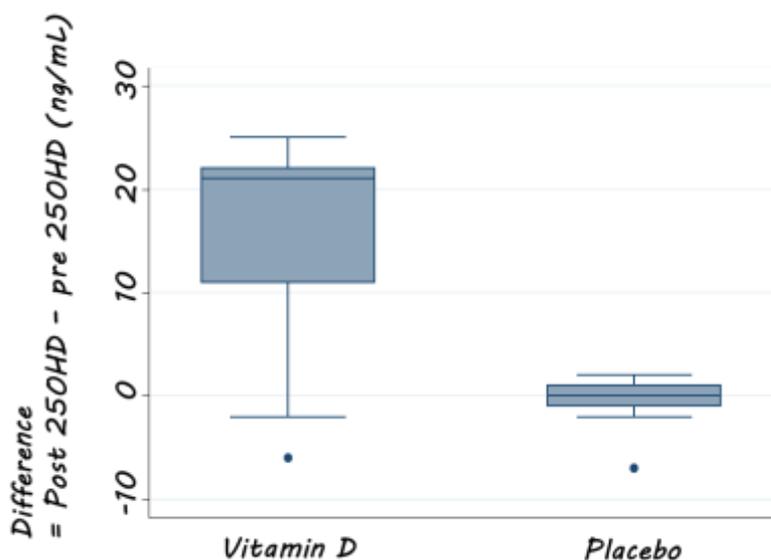
$$\sigma_T = \sqrt{\frac{10(10+1)(20+1)}{24}} = 9.81$$

$$z_T = \frac{3 - 27.5}{9.81} = -2.50$$

公式にあてはめると  $Z_T = -2.50$ ,  $P < 0.05$ , よって  $H_0$  を棄却して  $H_A$  を採用し、ビタミンDサプリメント内服前と内服 1 年後のビタミンD血清濃度は異なる (上昇した) と結論できる。プラセボでも同様に行い有意差を認めなかった。

## Mann-Whitney test

次の図は、それぞれの患者さんで 1 年後の 25OHD から内服前の 25OHD を引いた値 (difference) を、ビタミン D 群とプラセボ群に分けてボックス・プロットで示したものである。よって、同じ患者さんの投薬前後比較のような pair ではない。独立した患者群の比較であるため、unpaired の Mann-Whitney test を使う。イメージは次の図だ。



Difference が 0 であればほとんど変化がなく、プラスであれば上昇。マイナスであれば低下を意味する。ビタミン D 群では 10~20ng/mL 上昇したことが判る。一方、プラセボ群はほとんど変化がない。

差ではなく、比でみる方法もある。エンドポイントなど重要な結果の解析であれば研究計画段階で決めておく方が望ましい。

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Post 25OHD} - \text{Pre 25OHD}}{\text{Pre 25OHD}}$$

$$\text{Difference} = \text{Post 25OHD} - \text{pre 25OHD (ng/mL)}$$

まずは仮説から。。

H<sub>0</sub>: サプリメント内服前と内服 1 年後のビタミンD 血清濃度の差はビタミンD 群とプラセボ群で同じである。

H<sub>A</sub>: サプリメント内服前と内服 1 年後のビタミンD 血清濃度の差はビタミンD 群とプラセボ群で異なる。

act ive	pre_ohd	post_ohd	differeno	rank		act ive	pre_ohd	post_ohd	differeno	rank
0	22	15	-7	1		1	18	12	-6	2
1	18	12	-6	2		1	20	18	-2	4
0	18	16	-2	3		1	18	29	11	13
1	20	18	-2	4		1	11	30	19	14
0	16	15	-1	5		1	13	33	20	15
0	16	15	-1	6		1	10	32	22	16
0	12	12	0	7		1	14	36	22	17
0	14	14	0	8		1	16	38	22	18
0	18	19	1	9		1	17	40	23	19
0	19	20	1	10		1	15	40	25	20
0	11	13	2	11	→					138
0	20	22	2	12						
1	18	29	11	13		0	22	15	-7	1
1	11	30	19	14		0	18	16	-2	3
1	13	33	20	15		0	16	15	-1	5
1	10	32	22	16		0	16	15	-1	6
1	14	36	22	17		0	12	12	0	7
1	16	38	22	18		0	14	14	0	8
1	17	40	23	19		0	18	19	1	9
1	15	40	25	20		0	19	20	1	10
						0	11	13	2	11
						0	20	22	2	12
										72

内服前:pre\_ohd、内服 1 年後: post\_ohd のデータを示してある。まずはビタミンD 群を 1 としプラセボ群を 0 とし縦に 20 例分並べた。difference は post\_ohd - pre\_ohd で、小さい方から並べ直し(sort)、順番をつける: rank。今度はビタミンD 群としプラセボ群に分け (⇒右)、rank の合計が小さい方を W (=72)とする。

$$\mu_W = \frac{n_S(n_S + n_L + 1)}{2}$$

$$\sigma_W = \sqrt{\frac{n_S n_L (n_S + n_L + 1)}{12}}$$

$$z_W = \frac{W - \mu_W}{\sigma_W}$$

$$\mu_W = \frac{10(10 + 10 + 1)}{2} = 105$$

$$\sigma_W = \sqrt{\frac{10 \times 10(10 + 10 + 1)}{12}} = 13.2$$

$$z_W = \frac{72 - 105}{13.2} = -2.5$$

公式にあてはめると  $Z_W = -2.50$ ,  $P < 0.05$ , よって  $H_0$  を棄却して  $H_A$  を採用し、「サプリメント内服前と内服 1 年後のビタミンD血清濃度の差はビタミンD群とプラセボ群で異なる」と結論できる。

## EXAMPLE AND EXERCISE

### Exercise 1

以下の仮想データを使って統計ソフトなどで図を作成してみよう。もちろん手計算でも構わない。

active	pre_ohd	post_ohd	difference
0	22	15	-7
1	18	12	-6
0	18	16	-2
1	20	18	-2
0	16	15	-1
0	16	15	-1
0	12	12	0
0	14	14	0
0	18	19	1
0	19	20	1
0	11	13	2
0	20	22	2
1	18	29	11
1	11	30	19
1	13	33	20
1	10	32	22
1	14	36	22
1	16	38	22
1	17	40	23
1	15	40	25

Stata (Stata による医療系データ分析入門)

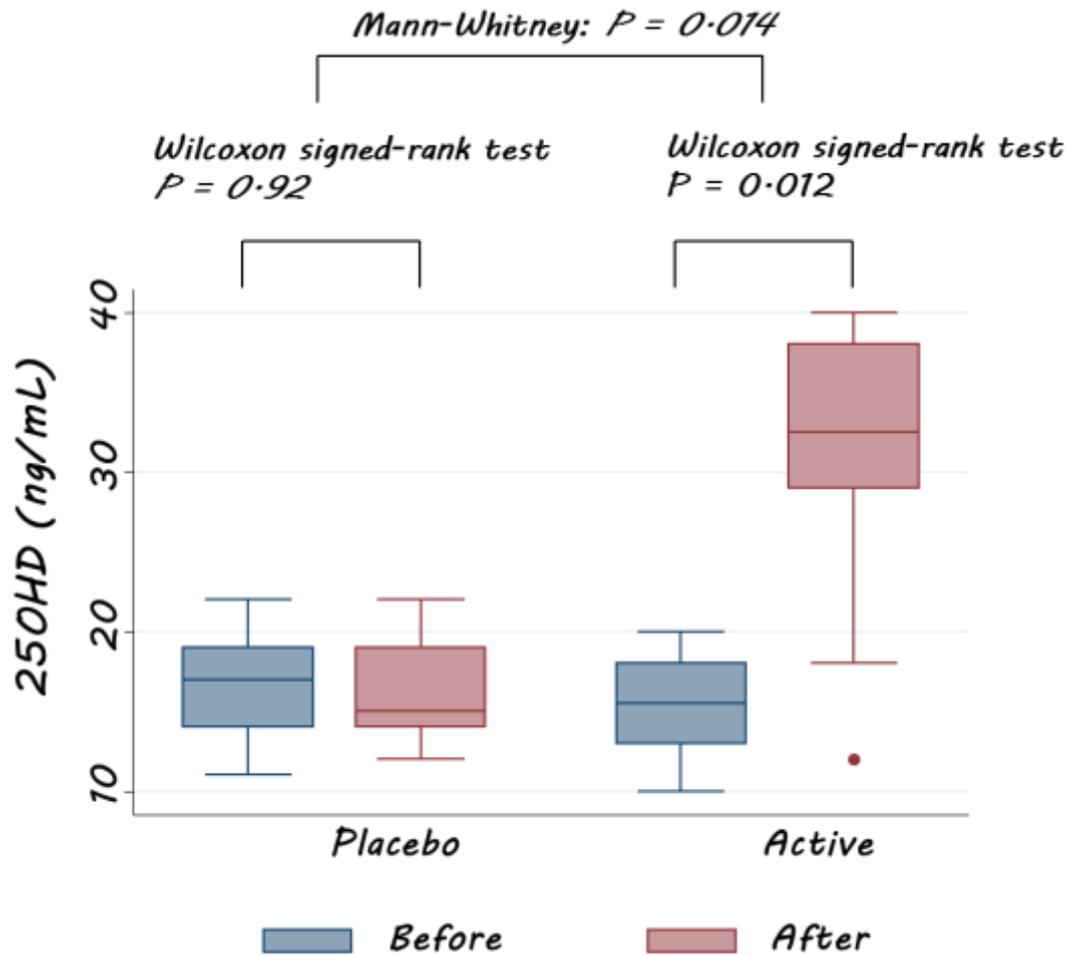
```
signrank pre_ohd= post_ohd if active==1
```

```
signrank pre_ohd= post_ohd if active==0
```

```
ranksum difference, by( active)
```

gr box pre\_ohd post\_ohd, over( active)

最後は Power Point など以下のようなグラフに仕上げることができる。



## SUMMARY

Comparison of continuous variable between two		
distribution	Normal	Not normal
	Parametric	Non parametric
data		
pair	paired t test	Wilcoxon signed-rank test
unpair	unpaired t test	Mann-Whitney test

## MY THOUGHTS

生物統計学では正規分布ではなく、非正規分布することが多い。統計学というと **Student's t test** が有名なので、2群間の比較にはそちらが好んで使われる。しかし、先にも触れたように臨床医学を含め、生物統計学の世界では正規分布にならないことの方がむしろ多い。そして、**sample size** を多くすると、正規分布の代表格である身長、体重、**BMI** できさえも非正規分布となる。生物の多様性は、非正規分布が創りだしているのかもしれない。いやむしろ **outliers** が存在することによって、生物は進化、文化が創られ、歴史も前に進むのではないだろうか？そのように考えると生物統計学では正規分布ではなく、非正規分布する方が必然なのかもしれない。

## ANSWER TO THE QUESTION

本文参照

## REFERENCES

1. Suzuki M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. Am J Clin Nutr. 2013;97:1004-13.