

東京大学  
情報理工学系研究科 創造情報学専攻  
修士論文

**病理画像解析支援のための深層能動学習に関する研究**  
Deep Active Learning for Supporting Pathological Image Analysis

**福田 圭佑**  
Keisuke Fukuta

**指導教員 原田 達也 教授**

**2018年1月**



# 概要

病理標本を撮像して診断を行うデジタルパロジーの普及に伴い、画像認識技術によって病理医の診断を補助する研究が数多く行われている。一般に、高い識別率を達成する予測モデルを獲得するには、大規模なラベル付きデータセットを構築する必要がある。しかし、病理画像などの医療画像に対するラベルの付与には高度な専門的知識を要するため、全てのアノテーション作業を医師が行わなければならず、学習データセットの作成コストが非常に高い。

そこで本研究では、アノテーションコストを抑えつつ病理画像に対する高精度な予測モデルを獲得するシステムの構築を目的とする。そのためのアプローチとして、ラベルが付与されていない画像群からモデルの識別精度向上に寄与する可能性の高い画像を自動的に選択し、人にラベルの付与を依頼する能動学習の枠組みを採用する。また、近年の画像認識分野で目覚まい成果を挙げている Convolutional Neural Network (CNN) を能動学習に適用するための新たな手法として、Dropout によってサンプリングされた部分ネットワークの予測の不一致度を利用する Query-By-Dropout-Predictions (QBDP) を提案する。

実験の結果、手書き数字データセットにおいて、QBDP を利用することで既存手法より少ないサンプル数で高精度を達成できることが確認された。さらに、大規模病理画像データセットに対して本研究で提案するシステムを適用し、有効性を示した。



# Abstract

Along with the spread of digital pathology, many types of research have been conducted to support the diagnosis of a pathologist using computational image analysis. Generally, it is often necessary to construct large-scale labeled dataset to acquire a model that achieves high classification accuracy. However, the cost of preparing such dataset for pathological images is quite expensive. To make annotations to medical images such as pathological images requires highly specialized knowledge and all the annotation work must be performed by a doctor.

Therefore, in this research, we aim to construct a system that acquires high accuracy model for pathological images while suppressing annotation cost. For this approach, we adopt an Active Learning framework, which automatically select the informative samples from an unlabeled image set and request people to annotate. In addition, as a new method for applying Convolutional Neural Network (CNN) to active learning, we propose Query-By-Dropout-Predictions (QBDP) that utilizes the disagreement degree of prediction of partial network sampled by Dropout.

As a result of the experiment, in general image dataset, we show that our method outperforms conventional method. Furthermore, we applied proposed system to the large-scale pathological image dataset and demonstrate its effectiveness.



# 目次

<b>第 1 章</b>	<b>序論</b>	1
1.1	本研究の背景	1
1.2	本研究の目的	2
1.3	本研究の構成	2
1.4	本研究の貢献	3
<b>第 2 章</b>	<b>関連研究</b>	4
2.1	画像認識における深層学習	4
2.2	病理画像解析	6
2.3	能動学習	8
2.4	関連する先行研究と本研究の位置づけ	13
<b>第 3 章</b>	<b>提案システム</b>	15
3.1	概要	15
3.2	Query by Dropout Predictions	16
3.3	病理画像解析に適用するための工夫	18
3.4	アルゴリズムの詳細	21
<b>第 4 章</b>	<b>実験 : MNIST を用いた予備実験</b>	22
4.1	概要	22
4.2	実験設定	22
4.3	予備実験	24
4.4	実験結果	26
4.5	まとめ	32
<b>第 5 章</b>	<b>実験 2 : 病理画像データセットを用いた実験</b>	33
5.1	概要	33
5.2	実験設定	33
5.3	予備実験	33
5.4	実験の詳細	35

**vi 目次**

5.5	実験結果	36
5.6	まとめ	36
<b>第6章 結論</b>		39
6.1	結論	39
6.2	今後の課題	40
<b>参考文献</b>		41

# 図目次

2.1	Dropout の模式図. (左) 通常のネットワーク (右) いくつかのニューロンが Drop されたネットワーク . . . . .	5
2.2	1 枚の病理画像パッチに対して Data Augmentation を行った例. ここでは, Random Crop, Random Rotation, Random Flip, Random Color Augmentation を使用した. . . . .	6
2.3	病理画像の例. . . . .	7
2.4	同じ細胞組織を異なる細胞スキャナーによって撮像したもの. 色, 解像度, 輝度に大きな変化があることがわかる. . . . .	8
3.1	本研究で提案するシステムの概念図 . . . . .	16
3.2	提案する Query-By-Dropout-Predictions の概要図. Dropout によってサンプリングされた部分ネットワークによって Committee を形成する. . . . .	18
3.3	提案手法の動作原理のイメージ図. Dropout による不一致度の定量評価を Data Augmentation を併用することで効果を高める. . . . .	19
4.1	各手法を利用した場合のラベル付きサンプル数の増加に対するテスト精度の変化を示した図 ( $k = 10$ ) . . . . .	27
4.2	それぞれのクエリ選考基準を利用した場合にテスト精度を達成するために要したラベルの数 . . . . .	28
4.3	それぞれのクエリ選考基準を利用して構築された 1000 枚のラベル付きデータセットを学習した識別精度と, ラベルを全て使った場合の識別精度の比較 .	29
4.4	各手法によってクエリとして選択されたサンプルの例. . . . .	30
4.5	サンプルの中間特徴量を 2 次元に t-SNE によって射影し, 各手法によってどのサンプルが選択されているかを表した図. . . . .	31
5.1	Camelyon Dataset に含まれる WSI の例. 詳細なアノテーションが付与されている (青枠内部が癌). 癌周辺の組織を $256 \times 256$ のサイズの画像パッチに分割すると右の図のようになる. . . . .	34
5.2	GoogLeNet の特徴量を Compact Bilinear Pooling によって圧縮し, 全結合層を接続した構造 . . . . .	36

viii 図目次

5.3	各手法を利用した場合のラベル付きサンプル数の増加に対するテスト精度の変化を示した図 . . . . .	37
5.4	各手法によってクエリとして選択されたサンプルを示す. . . . .	37

# 表目次

4.1	MNIST の実験に使用した CNN の構造を示す。 (Keras の example プログラムを参考にした。) . . . . .	23
4.2	Dropout からサンプリングされた部分ネットワークの予測を計測した実験の結果 . . . . .	25
5.1	比較実験の結果 . . . . .	34
5.2	比較実験の結果 . . . . .	35
5.3	それぞれのクエリ選考基準を利用して構築された 1000 枚のラベル付きデータセットを学習した識別精度と、ラベルを全て使った場合の識別精度の比較 .	38



# 第1章

## 序論

### 1.1 本研究の背景

病理診断は、病理医がスライドガラス上の標本を観察することにより行われる。近年では標本全体のデジタル画像を撮影し、ディスプレイに表示することで細胞の組織を観察して診断を行うデジタルパロジーの普及が進んでいる [1]。このデジタル画像は Whole Slide Image (WSI) と呼ばれる。WSI は 1 スライド当たりの画素数がギガピクセルに及ぶ巨大な高解像画像で、組織すべてを隅々まで確認して異常がないか診断を行うのは熟練の病理医でも時間を要する。

一方、デジタルパロジーの普及に伴って WSI が大量に保管されるようになり、機械学習を利用した画像解析技術の応用によって病理医の診断を補助するための研究が数多く行われている [2, 3, 4]。中でも、WSI を入力として対応する病名を出力する自動診断に関する研究が盛んに行われている [5, 6]。

しかし、機械学習手法を用いて汎化性能の高い識別器を構築するには大量のラベル付きデータが必要となることが多い。これは近年の画像認識分野において目覚ましい成果を挙げている Deep Convolutional Neural Network (DCNN) などの深層学習では特に顕著である。

病理画像などの医療画像に対するラベルの付与には高度な専門的知識を要するため、全てのアノテーション作業を医師が行わなければならず、学習データセットの作成コストが非常に高い。また、特に病理画像は WSI 1 枚あたりの画素数がギガピクセルに及ぶほど巨大であるため、詳細なアノテーションの付与には長時間に及ぶ集中力が求められる。例えば、Camelyon Grand Challenge [7] にて公開された Camelyon Dataset では、1,000 枚にも及ぶ WSI に対して乳癌のリンパ節転移の存在する領域への詳細なアノテーションが付与されている。これらのアノテーションは WSI 1 枚につき熟練の病理医が 1 時間かけて行ったとされ、延べ 1,000 時間をこのデータセット作成に費やしたという報告がある。

学習データセットの作成コストが問題となるのは医療画像解析に限らず、工場での異常検知や、詳細画像認識など様々な状況で起こる。機械学習では、少量のデータから効率的に学習するための枠組みが存在する。アノテーションコストが特に高い状況に対する機械学習のアプローチとして、能動学習 [8] と呼ばれる枠組みがある。

## 2 第1章 序論

教師付き学習は入力（質問）と出力（答え）の組からなる訓練データを用いて、その背後に潜んでいる入出力関係（関数）を学習する問題であり、しばしば問題集と解答集が与えられてテスト問題でできるだけ高い点数を取る状況に例えられる。またこの例えを用いると、教師なし学習は問題集のみが与えられ解答が一切与えられない状況だと言える。ここで、能動学習とは、教師なし学習と同様に問題集のみが与えられ、学習の過程で教わりたい問題の答えだけを教師に聞きながら学習を行う枠組みであると例えることが出来る。つまり、大量に与えられたラベルなしデータの中から、モデルの識別精度向上に寄与する可能性の高いサンプルを選択し、オラクル（アノテーター、もしくはドメインの専門家）にアノテーションを付与してもらい、そのデータを利用して再学習を行うというサイクルを繰り返すことでアノテーションコストを抑えつつモデルの識別率を向上させるアプローチである。クエリの選考基準における理論的な研究だけでなく、実用的なアプリケーションに関する研究も年々増加しており、高いアノテーションコストが大きな課題である病理画像解析への適用親和性は非常に高いと言える。

しかしながら能動学習の研究は、一部の例外を除き高次元のデータへのスケーラビリティに欠く手法が多い。病理画像では、WSI 1枚あたりに大量の画像パッチを含むうえに、それらの画像パッチ 1枚1枚も高次元な画像データであるため、扱いが非常に難しいと言える。また、識別器には線形識別器を仮定している研究が多く、計算コストの面から CNN のように膨大なパラメータ数を持つモデルを利用できない場合が多いことも問題として挙げられる。

### 1.2 本研究の目的

本研究では、病理画像解析において病理医に対して大きな負担となるアノテーションコストを抑えつつモデルの識別精度を担保するために、学習の過程で識別器とアノテーターとのインタラクションを通じてラベル付き学習データを増加させていく能動学習を採用したシステムの構築を目的とする。また、近年の画像認識分野で目覚ましい成果を挙げている Convolutional Neural Network (CNN) を能動学習に適用するための新たな手法として、Dropout によってサンプリングされた部分ネットワークの予測の不一致度を利用する Query-By-Dropout-Predictions (QBDP) を提案し、その有効性を検証する。

### 1.3 本研究の構成

- 本論文の構成を以下に示す。
- 第1章で本研究の背景と目的を述べた。
- 第2章では、関連研究と本研究の位置付けについて述べる。
- 第3章では、本研究で提案する手法について述べる。
- 第4、5章では、提案した手法の有効性を確認するために行った実験の目的、設定、結果について述べる。
- 第6章では、本研究の結論、および展望について述べる。

## 1.4 本研究の貢献

- 大規模病理画像解析に能動学習を利用するためのシステムの構築
- 深層能動学習において、現実的な計算コストで効率的にクエリを選択するアルゴリズム Query-By-Dropout-Predictions の提案
- 不一致度を定量化するための推論時に、Dropout だけでなく Data Augmentation も併用することでさらに効率的なサンプル選択を可能にする手法の提案
- 大量の画像パッチからなる病理画像データセットを能動学習で扱うために、ラベルなしデータセットをクエリ選択のたびにサンプリングすることで膨大なデータセットに制限を加えることなく現実的な時間でクエリ選択を行う手法の提案

## 第 2 章

# 関連研究

本研究では、深層能動学習によってアノテーションコストを抑えつつ大規模病理画像解析を行うためのシステムを構築する。本章では、それらに関連する研究の枠組みについて述べる。2.1 節では画像認識で目覚ましい成果を挙げている深層学習において、汎化性能を向上させるためのいくつかの工夫について述べる。2.2 節では病理画像解析の性質と先行研究について説明する。2.3 節では能動学習に関する基本的な概念について説明する。2.4 節では本研究に関連する先行研究を概観し、本研究の位置付けを述べる。

### 2.1 画像認識における深層学習

#### 2.1.1 概観

深層学習とは、多層のニューラルネットワークを用いて高い識別性能を達成するモデルを構築する機械学習技術の 1 つである。Convolutional Neural Network (CNN) とは、画像認識分野において近年目覚ましい成果を挙げている多層ニューラルネットワークである。2012 年に大規模一般画像認識のコンペティションである ILSVRC[9] で CNN を用いたチームが優勝して以来、画像に関する様々なタスクにおいて利用されている。従来の画像認識では、画像を認識するために有効だと考えられる特微量を人手で設計し、その特微量を用いて識別器を学習するというフレームワークであったのに対し、CNN は学習の過程で訓練データから識別に有効な特微量を抽出する表現学習と、その特微量の識別境界を決定する識別器の学習が同時に行われる点で特徴的である。

しかし一般に、CNN は非常に過学習に陥りやすく、大量のラベルつきデータセットを構築する必要があることが知られている。また、十分なデータ量がある場合でも、高い汎化性能を持つ CNN を学習させるにはいくつかの工夫を追加することが多い。本節の残りでは、それらの工夫の中でも本研究に関連するものについて説明する。

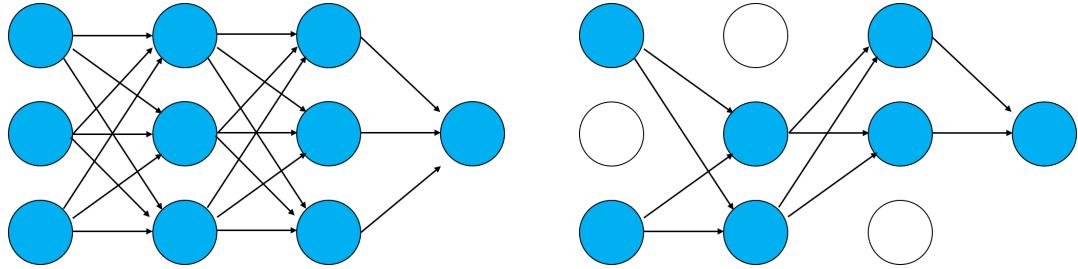


図 2.1: Dropout の模式図. (左) 通常のネットワーク (右) いくつかのニューロンが Drop されたネットワーク

### 2.1.2 Dropout

一般に機械学習では、訓練データに対する過学習を防ぎ汎化性能を向上させるために、モデルの正則化が行われる。ニューラルネットワークの正則化手法の1つに Dropout[10, 11] がある。Dropout とは、学習の過程において、ニューラルネットワークの中間層のニューロンを一定確率でランダムに”drop”する、すなわち出力を 0 にする正則化手法である（図. 2.1）。これは、任意の  $n$  次元中間層の出力  $y_i$  に対し、以下のようなマスク  $M$  との要素積  $\otimes$  を取ることで行われる。

$$y'_i = y_i \otimes M$$

$$M = [m_0, m_1, \dots, m_n], \quad m_i \sim Bernoulli(\pi)$$

$y'_i$  は次の層への入力として使用される。 $m_i$  はそれぞれ、パラメータ  $\pi$  のベルヌーイ分布から順伝播毎にサンプリングされる値である。

これにより、あるニューロンが特定のニューロンにのみ過剰に依存してしまう共適合 (Co-adaptation) を防ぐことができる。また、指数的組み合わせの数の部分ネットワークを同時に学習していると見なすこともでき、複数の部分ネットワークのアンサンブルを行っているのと同じ効果があるとも見なすことが出来る。

### 2.1.3 Data Augmentation

Data Augmentation とは、画像識別問題においてニューラルネットワークの汎化性能を向上させるために利用される手法である。訓練時に使用する画像に対し、ラベル情報を保持する程度の変形（主に幾何学的変形）を加えたものを入力して学習を行うことで、画像の様々な変形に対し不变な特徴量を抽出して予測をすることを期待するものである。モデルに回転不变性を与えるために元画像に回転を加える、位置不变性を与えるために元画像に平行移動を加える等の変形がしばしば用いられる。例を図 2.2 に示す。

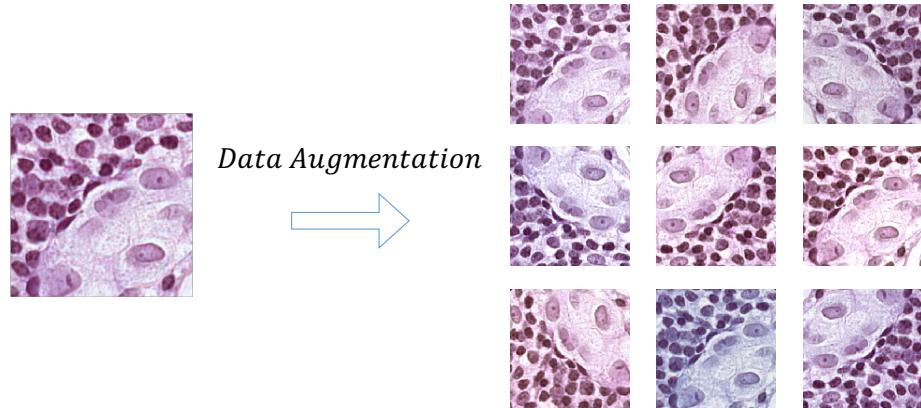


図 2.2: 1枚の病理画像パッチに対して Data Augmentation を行った例. ここでは, Random Crop, Random Rotation, Random Flip, Random Color Augmentation を使用した.

#### 2.1.4 学習済みモデルからの転移学習

転移学習とは, ある問題を効率的に解くために, 別の関連した問題のデータや学習結果を再利用する枠組みである. 深層学習における転移学習とは, しばしば fine-tuning によるものを目指すことが多い. fine-tuning とは, ニューラルネットワークを学習するために別のタスクもしくは別のデータセットで学習済みのモデルを初期値として利用して再学習を行うことである. 特に, 大規模一般画像認識データセットである ImageNet[12] の学習済みモデルを fine-tuning させることで, 幅広い画像認識タスクにおいて従来の手法と比較して高い性能を達成することが知られている [13, 14]. また, fine-tuning の場合, 比較的少数の訓練データからでも優れた性能が得られることが示されている.

## 2.2 病理画像解析

本節では, 病理画像解析の性質と関連研究を述べる.

### 2.2.1 概観

第1章で述べたように, 病理画像とは WSI と呼ばれる巨大なデジタル画像のことを指す. 病理画像解析におけるアプリケーションは, 大きく分けて以下の3つに分類される [3].

- 自動診断による医師の補助
- 類似画像検索による医師の補助

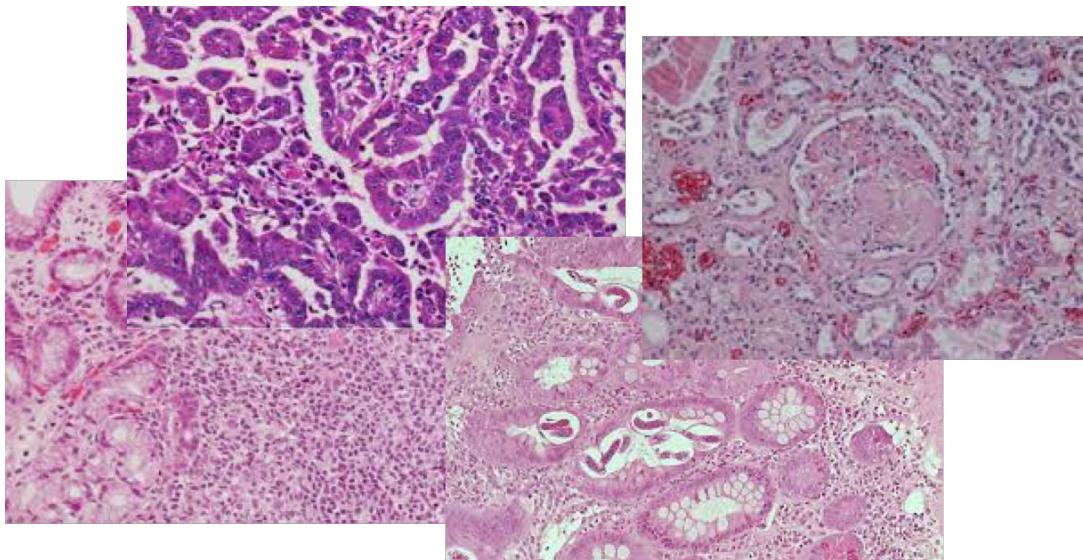


図 2.3: 病理画像の例.

- 画像と画像以外の情報（分子構造、遺伝子情報など）との関連性の解析

中でも、近年の画像認識技術の向上により自動診断に関する研究が急速に増加している [5, 6]. 本研究でも、自動診断に位置づけられる癌（異常）の自動検知タスクに焦点を当てる。

### 2.2.2 WSI 全体の予測の出力方法

一般に、画像認識タスクにおいて用いられる画像は高々  $1000 \times 1000$  以下である。数万ピクセル×数万ピクセルに及ぶ WSI の全ピクセルを 1 つのモデルに入力して一度に学習を行うのはデータ数、パラメータ数、どちらの面においても現実的ではない。また、癌などの異常部位というものは WSI のわずか領域にのみ現れることも多く、解像度を落として使用しても期待する性能が得られない。そのため、多くの病理画像解析では、WSI を大量の画像パッチ ( $1000 \times 1000$  以下) に分割し、それぞれを個別に識別した結果を統合することで癌の有無を判定することが多い。個々の画像パッチを識別するモデルは、一般的な画像認識タスクで用いられるものを使用する。

### 2.2.3 使用される画像特徴量および識別器

画像認識において特徴量抽出は重要な役割を持つ。一般に医療画像解析では、一般画像認識に使用される SIFT などの hand-crafted の画像特徴量が同様に利用されていた [15]. また、病理画像は特定のオブジェクトが存在するか否かというよりも、画像全体の模様、もしくはテクスチャとしての性質を持つことから、HLAC, LBP などのテクスチャ解析における手法を採用する研究も盛んに行われていた [16, 17, 18]. ただ、近年では一般画像認識における深層学習の成果を受けて、CNN を採用する研究が大半を占める [19, 20, 21, 22, 23]. また CNN を

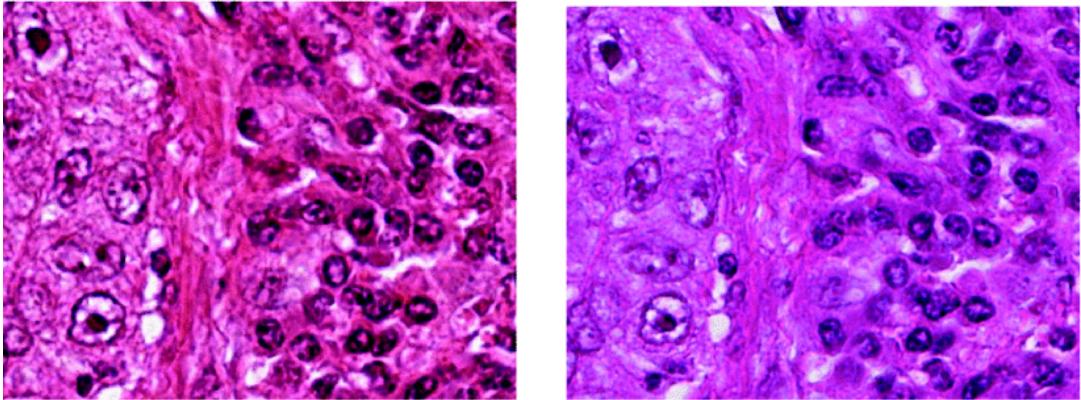


図 2.4: 同じ細胞組織を異なる細胞スキャナーによって撮像したもの。色、解像度、輝度に大きな変化があることがわかる。

利用する研究の中では、病変の検出率 [23] や癌の識別率 [20] が病理医に匹敵、あるいは超えるほどの精度を達成したという報告もある。

一般画像認識と比較して多くの医療画像解析ではラベル付きデータが少ないとから、ImageNet などのデータセットを pretrained-model の中間特徴量を抽出し識別器は SVM などを利用する場合や、2.1.4 で述べたような転移学習を利用する場合がある。直観に反し、それらの中間特徴量は一般画像を認識するために学習されたものであっても、医療画像解析でも十分な性能を達成することができる事が知られている [24, 25]

#### 2.2.4 病理画像解析特有の性質

一般に医療画像解析に共通している特徴として、モデルが画像に対して獲得すべき不变性が多いということがある。特に病理画像解析では、各画像パッチは人手で切り取られたものであるので、モデルの予測は回転、位置に対しては不变であることが強く求められる。また、病理画像はそもそも染色液によって細胞を染色することで核などの病理学的特徴を見つけ出すための画像であるが、その染まり方は細胞毎、研究機関毎に大きく異なる（図 2.4）。このことから、色相、輝度に対する不变性が強く必要とされる。

### 2.3 能動学習

この節では、能動学習についての基本的な概念および先行研究について述べる。

#### 2.3.1 基本的な概念

能動学習 (Active Learning) [8] とは、機械学習における 1 つの枠組みである。一般に、教師つき学習において識別精度の高いモデルを学習させるためには膨大なラベル付きデータが必要となる。そこで、能動学習では、与えられる大量のラベルなしデータから、モデルの更新に最

も寄与する可能性のあるサンプルを選択し、それにアノテーションを付与することで、低いアノテーションコストのもとでいかに高精度な予測モデルを作成するかを目的としている。データ自体は豊富にあるが、アノテーション付与のコストが高価であるような問題に用いられる。

能動学習の基本的な流れを以下に示す

1. モデル更新に寄与する可能性のあるサンプルを選択 (クエリ選択)
2. 専門家によってアノテーションを付与 (クエリ問い合わせ)
3. 付与されたアノテーションを利用し教師あり学習を実行 (再学習)

通常、学習が飽和するまでこれらのサイクルを繰り返す。以下それぞれのステップについて詳細を述べる。クエリ選択の詳細については次項で詳細を述べる。

クエリ問い合わせについて、学習主体がクエリを問い合わせる問題設定は以下の3種類に大別される

#### Stream-Based Selective Sampling

ストリーミングデータ（サンプルが次々に入力されていくような場合）に対するアプローチ。入力されるストリーミングデータに対してラベルを付けるかを逐一判断し、モデル更新に寄与すると判断された場合（大抵は閾値を設ける）、クエリとして問い合わせる方式である。

#### Pool-Based Sampling

巨大なラベル無しデータ集合（サンプルプール）が予め与えられている問題に対するアプローチである。ストリーミングデータの場合とは違い、閾値を設けることなくプールの中から最もモデル更新に寄与するサンプルを選択することができる。また、サンプルデータの分布、およびデータ構造を考慮したクエリ選択が可能となる。

#### Membership Query Synthesis

ストリーミングデータ、プールサンプルどちらの状況でも利用され、実際のデータを直接クエリとして利用するのではなく1つまたは複数のサンプルから新しい人工データを生成し人間に提示する事でラベル付けを行う方法である。

中でも、Pool-based Sampling の問題設定での研究が最も行われている。病理画像解析ではラベルが付与されていない WSI およびそれに含まれる画像パッチは大量にある場合がほとんどであるため、本研究でも、ラベルなしサンプルプールが予め与えられている Pool-based Sampling の問題設定を採用する。

再学習について、能動学習の研究では二通りの方法がある。1つは、クエリ問い合わせによってラベル付きデータが追加する度に、識別器のパラメータを初期値に戻してから再学習を行う方法である。ラベル付きデータが増える度にスクラッチ学習を行うため、クエリ問い合わせ間隔が大きくなってしまう欠点がある。もう1つは、識別機のパラメータを初期値に戻すことなく、継続的に学習を行う方法である。ナイーブに学習を行うと、学習初期にラベルを付与されたデータの影響が大きくなってしまうため、新しいラベル付きデータに重みをつけて学習を行うなどの調整が必要となる。多くの研究では、再学習に時間のかからない線形識別器を用

## 10 第2章 関連研究

いているため、1つ目の再学習手法が採用される。識別器に CNN を用いた場合再学習に時間がかかるてしまうが、ハイパーパラメータ数の削減や学習の安定性という観点から、本研究でも再学習毎に識別器のパラメータを初期値に戻す方法を採用する。

### 2.3.2 クエリ選択の基準

本項では、モデル更新に寄与する可能性が高いと判断する基準（クエリ選考基準）として提案されているいくつかのものについて述べる。 $\mathcal{L}$  をラベル付きデータセット、 $\mathcal{U}$  をラベルなしデータセットとする。クエリはそれぞれの選考基準で使用されるスコアリング関数を最大にするサンプルを選択するものとする。

$$x^* = \operatorname{argmax}_{x \in \mathcal{U}} score(x) \quad (2.1)$$

また、識別器のパラメータを  $\theta$  とし、サンプル  $x$  が与えられた時のクラスラベル  $y$  の予測確率を  $P_\theta(y|x)$  とする。

#### Uncertainty Sampling [26]

最もシンプルな戦略で、モデルにとって予測が最も曖昧であるようなサンプルをクエリとして選択する。データ  $x$  が与えられた時、ラベルの確率分布  $p(y|x)$  を出力する識別器であればいいという緩い条件のため幅広く利用されている。曖昧性の定量評価として、事後確率最大ラベルの確率が小さいサンプルを選択する Least Confident (式 2.2)，事後確率最大ラベルの確率と、その次に大きなラベルの確率との差が小さいサンプルを選択する Margin Sampling (式 2.3)，事後確率分布のエントロピーが大きいサンプルを選択する Entropy Sampling (式 2.4) などが提案されている。

$$score(x) = 1 - P_\theta(\hat{y}|x) \quad (2.2)$$

$$score(x) = -(P_\theta(\hat{y}_1|x) - P_\theta(\hat{y}_2|x)) \quad (2.3)$$

$$score(x) = - \sum_i P_\theta(y_i|x) \log P_\theta(y|x) \quad (2.4)$$

多値分類の際はこれらはそれぞれ性質の異なるものになるが、二値分類の場合は全て等価な戦略となる。

#### Query-By-Committee [27]

モデルの仮説空間内で、現在のラベル付きデータに対して Consistent な領域をバージョン空間と呼び、バージョン空間が大きいほどパラメータの推定の分散が大きいことを示す。そこで、バージョン空間を縮小させるサンプルがモデルの更新に寄与するはずだとする仮説に基づく戦略がある。実際にバージョン空間をすべて保持することは現実的には不可能であるため、近似的にこれを扱うための手法がいくつか提案されている。その中で代表的な手法

が Query-By-Committee (QBC) アルゴリズム [27] である。バージョン空間を近似的に表現するために、現在のラベル付きデータ集合を使用して学習した複数のモデル (Committee  $C = \{\theta^{(1)}, \dots, \theta^{(C)}\}$ ) を保持し、Committee 内のメンバの予測の不一致度が最も高いサンプルを選択するという戦略である。不一致度の定量評価として、Vote Entropy [28]、Average Kullback Leibler Divergence [29] がある。Vote Entropy は、Committee 内のメンバがどのラベルだと予測（投票）したかのばらつきを定量化したもので、次式で表される

$$score(x) = - \sum_{j=1}^m \frac{V(y_j)}{|C|} \log \frac{V(y_j)}{|C|} \quad (2.5)$$

$V(y_j)$  はクラス  $j$  の得票数、 $|C|$  は Committee のサイズを表す。

Average Kullback Leibler Divergence は、それぞれ予測分布の確率分布の差異が平均的に大きいものを選ぶ手法である。

$$score(x) = - \frac{1}{|C|} \sum_{c=1}^{|C|} KL(P_{\theta^{(c)}} || P_C) \quad (2.6)$$

$P_{\theta^{(c)}}$  は  $c$  番目の Committee の確率分布、 $P_C$  は Committee 全体の平均の確率予測分布を表す。

#### Expected Model Change [30] / Expected Error Reduction [31]

データにあるラベルがつけられた場合に、モデルが実際にどう更新されるかの期待値を求めることで、最善のサンプルを選択することができると考えられる。このような考えに基づき、可能性のあるラベルを全通り試すことでモデルの更新量が最大となるサンプルを選択するのが Expected Model Change [30] と呼ばれる戦略で、また、モデルの更新量ではなくモデルの汎化誤差の減少量を評価することを目的とした戦略が Expected Error Change [31] である。多くのケースでは、全サンプルに全通りのラベルを仮定し、モデルの再学習を行う必要があるため膨大な計算コストを要する手法である。

#### Variance Reduction [32]

Geman et al. [33] の結果から、モデルの期待汎化誤差は以下のように分解することが出来る。

$$E_T[(\hat{y} - y)^2 | x] = E_T[(y - E[y|x])^2] + (E_{\mathcal{L}}[\hat{y}] - E[y|x])^2 + E_{\mathcal{L}}[(\hat{y} - E_{\mathcal{L}}[\hat{y}^2])] \quad (2.7)$$

$E_{\mathcal{L}}[\cdot]$  はラベルセット  $\mathcal{L}$  に関する期待値、 $E[\cdot]$  は条件付き分布  $P(y|x)$  に関する期待値、 $E_T$  はそれぞれに関する期待値である。上記の右辺は、一項目から、ラベルノイズに関する項、モデルバイアスに関する項、モデルの分散に関する項を表している。これらのうち、学習によって変更できるのはモデルの分散のみである。そこで、モデルのパラメータの期待分散を小さくすることで、間接的にモデルの汎化誤差を小さくする戦略が Variance Reduction [32] である。また、モデルパラメータの推定量の分散はフィッシャー情報量  $I(\theta)$  の逆数によって下界を決

## 12 第2章 関連研究

定されるという統計的性質がある (Cramel-Rao の不等式).

$$Var(\hat{\theta}) \geq \frac{1}{\mathcal{I}(\theta)} \quad (2.8)$$

すなわち, Variance Reduction は, モデルのパラメータのフィッシャー情報量を最大化する (もしくは逆数を最小化する) サンプルを選択する問題に帰着される. パラメータが 2 つ以上ある場合, フィッシャー情報量はフィッシャー情報行列で表され, それらを扱うための計算量はパラメータ数に対して  $O(n^3)$  であるため, 巨大なモデルに対しては, 上記の Expected Model Change / Expected Error Reduction 程ではないが, 計算量が膨大になる.

### Density Weighted Method

これまでの戦略とは異なり, 単一のサンプルのみを評価するのではなく, 周囲のサンプル, もしくは分布全体の構造を考慮する手法である. 周囲にサンプルが多数ある場合と周囲にサンプルが存在しない場合を考慮すると, 後者は外れ値のサンプルである可能性が高く前者のほうが選択する価値が高いと考えられる. そのようなヒューリスティクスを表現した手法の 1 つに Information Density [34] がある. 基本的に他の選択戦略と併せて使用される手法で, 各定量評価に対して, 類似度が高い他のサンプルがどれだけ存在するかを考慮した係数を掛け合わせることで重みをつける手法である.

$$score'(x) = score(x) \times \left( \frac{1}{|\mathcal{U}|} \sum_{i=1}^{|\mathcal{U}|} s(x, x_i) \right)^\beta \quad (2.9)$$

$s(\cdot)$  はサンプル間の類似度を算出する関数,  $\beta$  は類似度をどれほど重視するかを調整する係数.

### 2.3.3 その他の関連する事項

#### サンプリングバイアス

能動学習では, 学習主体が選択しアノテーションを付与されたデータ集合が実際のデータ集合とは異なるという問題がしばしば起こる. これをサンプリングバイアスと呼ぶ. これを緩和するために, しばしばクラスタリングなどにより実際のデータ集合に近づける手法が用いられる.

#### バッチ型能動学習

多くの能動学習の研究では, クエリ問い合わせは 1 つのサンプルにのみ行われる. しかし, 近年の機械学習アルゴリズムは計算コストが非常に大きいため, 一度に複数のクエリ集合  $\mathcal{Q}$  を問い合わせるバッチ能動学習に関する研究が増加しつつある. 最もナイーブに考えたならば, 2.3.2 項で述べたような定量指標で上から  $\mathcal{Q}$  個のサンプルを選ぶことになる. しかし, それらのサンプルには重複した情報が含まれる可能性が高い.

Brinker と Klaus らはクラスタリング手法によって同一クラスター内からはクエリを選択しないことでクエリ内サンプルの Diversity を担保するという戦略を提案した [35]. また, Chen

と Krause らは、クエリ選考基準を劣モジュラ関数によって表現することで、パッチ能動学習を劣モジュラ最適化問題に帰着することができると示した [36]。この時、貪欲法によって、最適な組み合わせで得られる性能の  $1 - \frac{1}{e}$  近似を与えることが保証される。しかし劣モジュラ関数の性質を担保するクエリ選考基準は限られており、線形識別器などのパラメータが少ないモデルにのみ適用可能なものが多い。

## 2.4 関連する先行研究と本研究の位置づけ

### 2.4.1 能動学習の病理分野への適用

能動学習を病理画像解析に利用した研究は複数存在する。複数人の WSI から切り出したパッチベースでの学習を行う病理画像解析では、クエリとして WSI 中の 1 領域を問い合わせるのが自然である。しかし、全ての画像パッチからなる画像群の分布は当然ながら独立同一分布でないため、能動学習を適用する場合サンプリングバイアスの影響を強く受けやすい。NalisNik et al. は Uncertainty Sampling による能動学習を比較的単純な細胞核 segmentation タスクに応用した [37]。Doyle et al. は線形識別器を多数保持する Query-By-Committee を利用して癌検知の識別タスクを解こうと試みた [38]。また、Zhu et al. は画像パッチからテクスチャ特徴量を抽出し、線形識別器を採用して仮説空間の縮小をクエリ選考基準にすることで劣モジュラ最適化の枠組みを利用し、さらに k-means によるクラスタリングによって効率的にクエリを選択し、癌のステージの識別に利用した [39]。しかし、これらの研究では人手によって設計された特徴量に対して線形の識別器を用いており、精度の点で十分であるとは言えない。線形識別器の性能の限界は第 5 章の予備実験で検証する。

### 2.4.2 深層能動学習

能動学習の研究は、理論、実践的なアプリケーションどちらも線形識別器を用いるものが大半であるが、近年の深層学習の成果を受けて、深層学習と能動学習を組み合わせた研究も行われている [40, 41]。これらのアプローチは、Restricted Boltzmann Machine や Stacked AutoEncoder などの事前学習により必要なラベル数を削減した後、Uncertainty Sampling によるクエリ選択を行うというシンプルなものが多い。CNN のように膨大なパラメータ数を持つ識別器を採用する場合、??節で述べたクエリ選考基準の多くは計算コストの観点で実用的ではないことが最大の要因である。

### 2.4.3 本研究の位置づけ

前項で述べたように能動学習において深層学習を利用する研究の多くは、Uncertainty Sampling ベースのクエリ選考基準を用いている。これらのアプローチでは、多層ニューラルネットワークの予測の不確かさを定量的に評価するために、出力の確率分布のエントロピーを利用することが多い。しかし、一般に、多層ニューラルネットワークは自らの予測に対する不

## 14 第2章 関連研究

確かさを陽に表すようにモデル化されていない。仮に予測が 0.9 という高い確率であったとしても、確信度が高いことを示すわけではないという問題がある。また、予測が 0.5 であるのはサンプルそのものがノイズとして持つ不確かさなのか、モデルパラメータの不確かさによるものなののかの判断が単一の予測からは判断できない。

本研究では、不確かさを陽にモデル化しない多層ニューラルネットワークを能動学習に効率的に組み込むために、Query-By-Committee の考えを基に考案した Query-By-Dropout-Predictions を提案する。多層ニューラルネットワークの識別精度向上に寄与すると考えられるサンプルを選択するために、Dropout によって本体のネットワークからサンプリングされた部分ネットワークを Committee として利用しそれらの不一致度を計算することで近似的にバージョン空間を縮小するサンプルを選択するアプローチである。この手法を利用し、識別精度を犠牲にすることなく、アノテーションコストを削減する病理画像解析システムを構築する。また、病理画像に能動学習を適用した先行研究は数千枚程度の画像パッチから数百枚を選択してラベルを付与して学習する規模のもので、本研究で採用する数百万オーダー病理画像群を利用した能動学習の研究は著者の知る限り初めてである。

## 第3章

# 提案システム

### 3.1 概要

本章では、本研究で提案するシステムについて説明する。本研究では、識別精度を犠牲にすることなくアノテーションコストを抑えるために能動学習を病理画像解析に取り入れるシステムを構築する。

ここで、本システムの要求機能の詳細を述べる。

1. 実用に足る識別精度を達成する予測モデルを獲得できること
2. アノテーションコストが出来る限り低いこと
3. 現実的な計算コストでクエリを選択可能なアルゴリズムであること
4. WSI に含まれる大量に存在するラベルなしデータを扱えること

病理医にも匹敵する精度を達成するため、本研究では識別器に Convolutional Neural Network (CNN) を採用する。また、少ないラベル数でも学習を収束させるために ImageNet で学習済みのモデルの重みをもとに fine-tuning によって学習を行う。2.2 節で述べたように、一般画像認識のために学習されたモデルでも、医療画像解析への転移学習は幅広いタスクに対して有効であると知られているため、妥当だと考えられる。

前章で述べたように、多くの能動学習アルゴリズムは CNN のように膨大なパラメータ数を持つアルゴリズムに対して適用する場合計算コストが爆発する問題がある。さらに、前章で述べたように深層学習と能動学習を組み合わせた手法の多くが採用している Uncertainty Sampling は、不確かさを陽にモデル化しない CNN に対しては相性が良くないと考えられる。そこで本研究では、深層能動学習の新たな手法として、Query-By-Dropout-Predictions を提案する。不確かさを定義しない多層ニューラルネットワークのパラメータを更新するサンプルを効率的に見つけるために、多層ニューラルネットワークの学習において正則化の目的で使用される Dropout を利用して擬似的に Query-By-Committee を再現する。さらに、医療画像解析において重要であると考えられる様々な変形への不变性の担保を考慮し、各 Committee の prediction 時にもランダムな Data Augmentation を利用することで、識別に有効なサンプルのみではなく不变性を確保するために有効であるサンプルをクエリとして選択する手法も提案

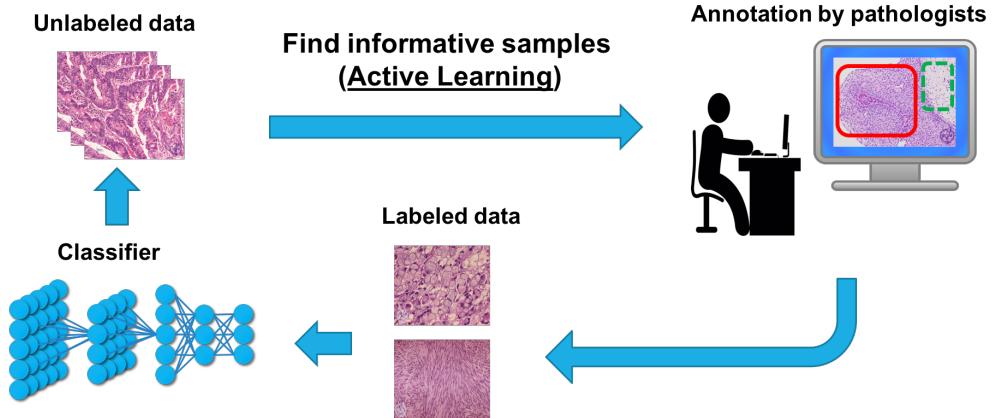


図 3.1: 本研究で提案するシステムの概念図

する。

また病理画像は、WSI 内に多くの類似画像が存在するため、バッチ内能動学習を採用した場合にクエリ内に類似画像が多数含まれることで、無駄なアノテーションが生じてしまう可能性が高い。そこで、クラスタリングを事前に行うことでクエリ内の情報重複問題を緩和することを考える。その際に用いる特徴量について、病理画像パッチはテクスチャとして扱われることが多いという特徴を考慮し、妥当だと考えられるものを列挙した上で実験から選定する。

さらに、病理画像解析に能動学習を適用するためには WSI に含まれる大量に存在するラベルなしデータを扱う必要がある。そこで WSI を多数含む病理画像データセットに含まれる大量の画像パッチを最大限に有効活用するための実用的な方法を提案する。

以下の節では、それについて詳細を説明する。

## 3.2 Query by Dropout Predictions

### 3.2.1 手法の詳細

多層ニューラルネットワークによって識別問題を解く際には、最終出力が各ラベルに対応する確率分布となるように設計して学習を行う。多層ニューラルネットワークを能動学習を利用して Uncertainty Sampling によってクエリ選択を行う場合は、この確率分布のエントロピーの大きさなどをを利用して不確かさを定量評価する。しかし、前章で述べたように、ニューラルネットワーク自体のパラメータに対する不確かさをモデリングしているわけではない。また、このように不確かさを陽にモデル化しない識別器を利用した能動学習では、バージョン空間を縮小させるサンプルを選択する Query By Committee (QBC)[27] がしばしば用いられる。このバージョン空間を全て保持するのは多くの識別器において不可能であるため、現在のラベル付きデータ集合を使用して学習した複数のモデル (Committee) によって近似的に表現する事が多い。Committee がバージョン空間を近似するには、以下の条件を満たす必要がある。

- 現在のラベル付きデータ集合に対しては Consistent であること
- 未知データに対する予測に分散を持つこと

しかし、QBC を CNN に適用することを考えた場合、CNN のように計算コストの重いモデルを複数同時に保持し学習するのは、メモリ、計算コストの観点から現実的ではない。また、膨大なパラメータ数を持つ多層ニューラルネットワークの最適解の探索空間は非常に広く、有限個の Committee メンバによってバージョン空間を近似するのは難しい。

ここで、多くの深層学習のアーキテクチャにおいて、正則化のために利用される Dropout によって、本体のネットワークからサンプリングされた部分ネットワークの性質に着目する。Dropout を利用し十分に学習されたネットワークの部分ネットワークは、現在のラベル付きデータに対してはほぼ Consistent であると考えられる。

そこで、本研究では Dropout によってサンプリングされた部分ネットワークの予測の不一致度を利用して近似的に Query-By-Committee を行う手法 Query-By-Dropout-Predictions を提案する（図 3.2）。つまり、本体のネットワーク  $\mathcal{M}$  から生成された部分ネットワーク  $\mathcal{C} = \{\mathcal{M}_{p_1}, \mathcal{M}_{p_2}, \dots, \mathcal{M}_{p_c}\}$  を用いて以下の Average Kullback Leibler Divergence を計算する。

$$score(x) = -\frac{1}{C} \sum_{c=1}^C KL(P_{\theta(c)} || P_C) \quad (3.1)$$

アルゴリズムの詳細を Algorithm.1 に示す。これらの部分ネットワークが Committee のメンバとして利用されるための条件としてあげた二つの性質について実験で検証し、Uncertainty Sampling のみを利用する方法と比較する。

### 3.2.2 推論時の Data Augmentation の利用

CNN を学習させる際、訓練時に画像に対して Data Augmentation を利用することで不变性を獲得させ、結果的に汎化性能を向上させる工夫が用いられる。ラベル付きデータが少ない場合は特に過学習を防ぐために有効であると知られており、本研究でも識別器の学習に使用する。第 2 章で述べたように、医療画像解析では一般画像認識と比較してモデルが獲得すべき不变性が多く存在する。特に病理画像解析では、回転、位置に対する不变性、色相、輝度に対する不变性を獲得しているのが望ましい。

前項で、Dropout によって生成された部分ネットワークによる Committee の不一致度を測る手法を提案したが、本研究ではそれだけではなく、Data Augmentation を推論時にも利用することで、さらに効率的にモデルを更新するサンプルを選択する手法を提案する。提案手法の動作原理のイメージ図を図 3.3 に示す。通常 Dropout はネットワークの後段の全結合層のみで使用されることが多い。すなわち、Dropout によってサンプリングされた Committee の各メンバは、CNN の畳み込み層から抽出された同一の特徴量に対する識別境界面の引き方が異なるのだと考えられる。この時、Committee の各メンバの予測の不一致度が高くなるようなサンプルは、Uncertain Sampling と比較して識別境界を大きく変更させるために有効である

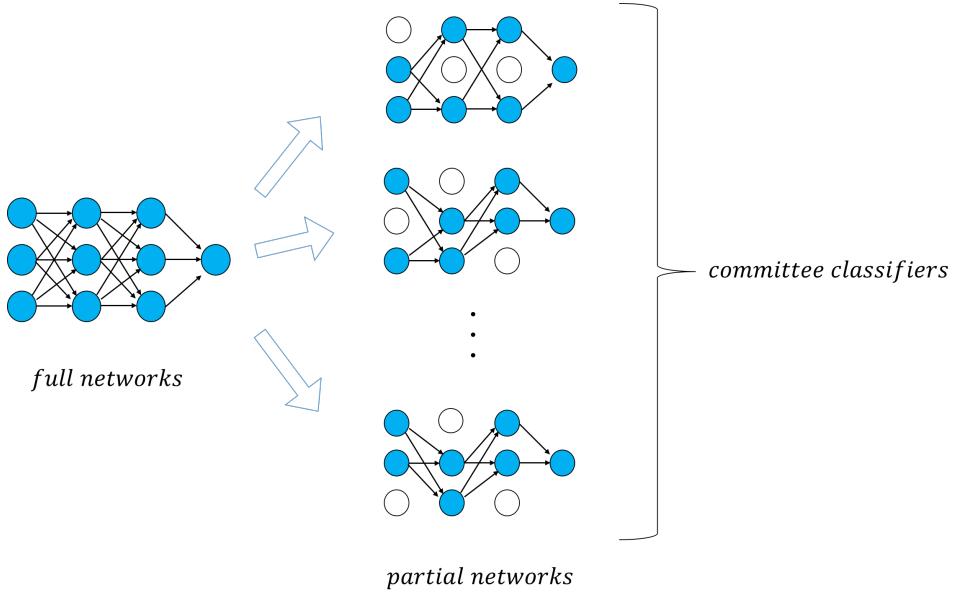


図 3.2: 提案する Query-By-Dropout-Predictions の概要図. Dropout によってサンプリングされた部分ネットワークによって Committee を形成する.

と考えられる.しかし CNNにおいては, 識別境界の決定だけでなく特徴抽出の表現学習も重要な因子である. 訓練時のみではなく不一致度の計算の際の推論時にも Data Augmentation を利用すると, 同一のサンプルが特徴空間上の異なる点に配置されると考えられる. 理想的にはそれらの点はすべて識別境界から見て同じ側に配置されるべきである. そこで, 推論時の Daga Augmentation を利用して予測が不一致したサンプルは, 識別境界面を跨いでしまっているということであるので, そのサンプルを学習することで, 特徴抽出が頑健になるのではないかと考えられる.

結局, 推論時に Data Augmentation と Dropout を利用することで, 識別境界の決定, 特徴抽出の学習それぞれに有用であるサンプルが選択できるのではないかと考えられる. これを実験で検証する.

### 3.3 病理画像解析に適用するための工夫

#### 3.3.1 ラベルなしデータプールのサンプリング

病理画像解析では WSI を複数の画像パッチに分割して扱うが, 一般画像認識で用いられるようなサイズ ( $256 \times 256$ ) だと仮定すると, 1枚あたり数万~数十万枚の画像パッチを含むことになる. また, 訓練時に使用できる WSI から全ての画像パッチを取り出しラベルなしデータセット  $U$  として利用すると, その数は数百万オーダーとなる. このサンプルプールからあるクエリ選考基準を最大化するサンプルを選択するのは計算コストの点から実用上困難である. しかし予め一定数をサンプリングして固定の  $U$  を使用するのは, 利用可能なデータ数を制限

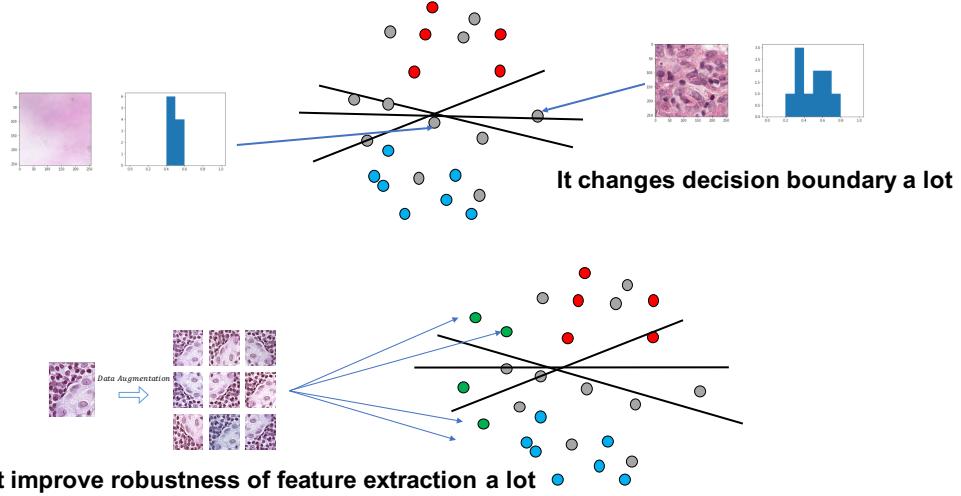


図 3.3: 提案手法の動作原理のイメージ図. Dropout による不一致度の定量評価を Data Augmentation を併用することで効果を高める.

---

**Algorithm 1** Query-By-Dropout-Predictions

---

**Input:** full network  $\mathcal{M}$ , unlabeled labeled dataset  $\mathcal{U}$ , active sampling size  $K$ ,

**Output:** query  $\mathcal{Q}$

- 1: sample Committee  $\mathcal{C} = \{\mathcal{M}_{p_1}, \mathcal{M}_{p_2}, \dots, \mathcal{M}_{p_c}\}$  from  $\mathcal{M}$  using *dropout*
- 2: **for** each  $x \in \mathcal{U}$  **do**
- 3:    $score(x) = disagreement\_score(x, \mathcal{C})$
- 4: **end for**
- 5:  $\mathcal{Q} \leftarrow \emptyset, \mathcal{D} \leftarrow \emptyset$
- 6: **while**  $len(\mathcal{Q}) < K$  **do**
- 7:    $x^* = \text{argmax}_{x \in \mathcal{U}_i} score(x)$
- 8:    $idx = cluster(x^*)$
- 9:   **if**  $idx \notin \mathcal{D}$  **then**
- 10:      $\mathcal{Q} \leftarrow \mathcal{Q} \cup \{x^*\}, \mathcal{D} \leftarrow \mathcal{D} \cup \{idx\}$
- 11:   **end if**
- 12: **end while**
- 13: **return**  $\mathcal{Q}$

---

することになってしまう. そこで, クエリ問い合わせ毎に利用可能な画像パッチ全体から一部をサンプリングすることで  $\mathcal{U}_i$  を作成し, この中からモデル更新に寄与するサンプルを選択することで, 現実時間内で最適なクエリを探索可能にしつつ, 利用可能データを最大限に利用する方法を提案する. 画像パッチをサンプリングする際は, 各 WSI から均等に選択する. また, 画像パッチの近傍は似た画像が多いことを考慮し, ある領域から二枚以上の画像パッチが選択

## 20 第3章 提案システム

されないように気をつけて行う。さらに、一度選択された領域は次のサンプリングでは避けるようとする。

### 3.3.2 バッチ型能動学習への拡張

2.3節で述べたように、能動学習ではクエリ問い合わせを行いラベルデータを拡充することに、識別器を初期値に戻してから再学習させるのが一般的である。CNNを能動学習に利用する場合、一度の再学習に高い計算コストがかかつてしまうため、各クエリ問い合わせにおいて複数のサンプルにラベルを付与するバッチ型能動学習を採用するのが適当であると考えられる。一度に投げるクエリ内での情報の重複を避けるために何らかの工夫をする必要があるが、2章で述べたような劣モジュラ関数を設計するのは深層学習を利用する場合計算コストの観点から難しい。そこで、本研究では予めラベルなしデータをクラスタリングし、一度のクエリでは同一のクラスターに属するサンプルを2つ以上選択しないことで、情報の重複を避ける。ここでは、クラスタリング手法はアルゴリズムのシンプルさからk-meansに固定した。クラスタリングに使用する特徴量の候補として、以下の3つを考慮した。

#### Hand-crafted feature

第2章で述べたように、病理画像解析にはテクスチャ解析で用いられる技術がしばしば使用される。ここでは、パターンベースの特徴量で、位置不变性と輝度変化への頑健性を有するLocal Binary Pattern (LBP)[42]を採用する。実際には、回転不变性を担保させるようにLBPを改良したimproved LBPを利用した。

#### CNNの中間特徴量

Imagenetで学習された特徴量は様々なタスクに有用であるとされており、多数の医療画像解析で利用されている。本研究ではGoogleNet[43]の中間特徴量を空間方向に平均を取ることで圧縮した512次元を利用した。

#### Compact Bilinear Poolingによる特徴量

近年では、深層学習を用いたテクスチャ解析に関する研究も盛んに行われている。Bilinear Pooling [44]は、CNNの中間特徴量同士の相関を計算し空間方向に平均を取ることで獲得される自己相関行列を特徴量として利用する手法である。

$$G_{ij} = \sum_k F_{ik} F_{jk} \quad (3.2)$$

$G$ はBilinear Poolingによって得られる自己相関行列、 $F$ はCNNの中間特徴マップ、 $k$ は画像中の位置情報を表す。一般にCNNの特徴量次元(チャンネル数)は256～512の大きな値であるため、直接計算した場合非常に高次元な値となってしまう。そこで、ランダム行列によってBilinear Poolingによって得られる特徴量を近似する手法であるCompact Bilinear Pooling (CBP) [45]を本研究では採用する。ランダム行列の次元を増やすほどBilinear

Pooling の近似精度が上がるという特徴になっている。CNN を用いたテクスチャ特微量として、GoogleNet[43] の中間特微量を CBP によって 512 次元まで圧縮したもの採用する。

### 3.4 アルゴリズムの詳細

本研究で提案するアルゴリズムの詳細を以下に示す (Algorithm2)。

- step1 ラベルなしデータセット  $\mathcal{U}$ , 初期ラベル付きデータセット  $\mathcal{L}$  を準備する
- step2 CNN モデル  $\mathcal{M}$  に学習済みモデルの重みをセットする
- step3  $\mathcal{L}$  を利用して,  $\mathcal{M}$  を fine-tuning により学習
- step4  $\mathcal{U}$  から  $\mathcal{U}_i$  をサンプリングする
- step5 K-means によって  $\mathcal{U}_i$  を  $\mathcal{U}_{i_1}, \mathcal{U}_{i_2}, \dots, \mathcal{U}_{i_k}$  にクラスタリングする
- step6 Dropout により  $\mathcal{L}$  から Committee  $\mathcal{C} = \{\mathcal{M}_{p_1}, \mathcal{M}_{p_2}, \dots, \mathcal{M}_{p_c}\}$  を生成
- step7 Committee  $\mathcal{C}$  を利用し  $\mathcal{U}$  の disagreement score を計算
- step8  $\mathcal{U}$  からスコアが高いものを, 同一クラスターからは二つ以上選択しないように選び, クエリ  $Q$  を作成
- step9  $Q$  にラベルを付与し,  $\mathcal{L}$  に追加する
- step10 モデルの validation score が望みの値を達成するまで step3～step9 を繰り返す

---

**Algorithm 2** Deep Active Learning for Pathological Image Analysis

---

**Input:** unlabeled dataset  $\mathcal{U}$ , initial labeled dataset  $\mathcal{L}$ , clustering size  $k$ , active sampling size  $K$ ,

**Output:** parameters of network  $\mathcal{M}$

- 1: Initialize pre-trained network  $\mathcal{M}_{pretrained}$
  - 2: **repeat**
  - 3:    $\mathcal{M} \leftarrow train(\mathcal{M}_{pretrained}, \mathcal{L})$
  - 4:   sample partial unlabeled dataset  $\mathcal{U}_i$  from  $\mathcal{U}$
  - 5:   Perform k-means clustering and devide  $\mathcal{U}_i$  to disjoint clusters  $\mathcal{U}_{i_1}, \mathcal{U}_{i_2}, \dots, \mathcal{U}_{i_k}$
  - 6:    $\mathcal{Q} \leftarrow QBDP(\mathcal{M}, \mathcal{U}_i, K)$
  - 7:   Query labels for  $\mathcal{Q}$
  - 8:    $\mathcal{L} \leftarrow \mathcal{L} \cup \mathcal{Q}$
  - 9: **until** performance is satisfactory
-

## 第 4 章

# 実験：MNIST を用いた予備実験

### 4.1 概要

本章では、本研究で提案する Query-By-Dropout-Predictions の有効性を検証するために MNIST に対して行った実験について説明する。Dropout によってサンプリングされた各部分ネットワークの出力が未知データに対して分散を持つのかを検証し、それらを Committee として扱いその予測の不一致度を利用することが能動学習のクエリ選考基準として有効であるかを確認する。

### 4.2 実験設定

#### 4.2.1 データセットについて

MNIST は  $28 \times 28$  ピクセルの手書き数字のデータセットである。7万枚の画像からなり、そのうちの6万枚は訓練画像、残りの1万枚はテスト画像として利用される。それぞれの画像は0~9までの数字ラベルが割り当てられているが、能動学習の状況を再現するため、クエリとして問い合わせられるまではラベルへのアクセスが与えられない状況を設定する。

#### 4.2.2 実験の詳細

識別器には CNN を利用する。その構造を表 4.1 に示す。比較的小さな CNN であるため、クエリ問い合わせによってラベルが追加されるごとにモデルのパラメータを初期値に戻して再学習を行うことにする。ただし毎回ランダムに初期化するのではなく、同じ初期値を利用する事にする。これは、本来各 iteration でクエリとして選択されるのはその時点でのモデルにとって有効なサンプルであり、パラメータを初期化するとそれらの重要度が変化してしまうという問題を少しでも緩和するためである。

使用する CNN は多層ニューラルネットワークの中では小さいモデルではあるものの、ラベルを1つずつ追加して再学習を行うのは計算コストが大きいため、バッチ型能動学習を採用する。ここでも、同一クエリ内での情報の重複を避けるためクラスタリングを行う。MNIST は

画像 1 枚あたり 784 次元の比較的小さいデータであるため、元の画像情報をそのまま特微量として k-means によるクラスタリングを行う。Committee サイズは 10, k-means のクラスター数  $K$  は 100, 再学習の epoch 数は 100 に設定した。一度に選択するクエリ  $\mathcal{Q}$  のサイズは 5, 10, 50 の 3 通りを実験した。また、クラスターの代表サンプルから無作為にサンプリングされた 20 個のサンプルをラベルを付与して学習初期のラベルつきデータとして実験を開始した。訓練時には crop 領域をランダムにずらす Random Crop Augmentation を利用した。各クエリ問い合わせ毎に 10000 枚のテストデータに対する識別精度を計測し、ラベルを付与されたデータが 1000 枚に到達するまで実験を続けた。実験ごとのばらつきを考慮し、同一の実験を 3 回行いその平均と標準偏差を計算した。

表 4.1: MNIST の実験に使用した CNN の構造を示す。(Keras の example プログラムを参考にした。)

layer	size	activation	dropout ratio
Convolution	$32 \times 4 \times 4$	relu	-
Convolution	$32 \times 4 \times 4$	relu	-
Max Pooling	$2 \times 2$	-	0.25
Fully Connected	128	relu	0.5
Fully Connected	128	relu	-

### 4.2.3 比較手法について

提案する Query-By-Dropout-Predictions の性能を比較するため、いくつかの手法について実験を行った。クエリの選考基準以外は全ての設定を揃えて実験を行った。Random Sampling 以外はクラスタリングによるクエリの情報重複の回避を行った。

#### Random Sampling

この実験のベースラインとなる選択基準。各クエリ問い合わせ毎にランダムに  $\mathcal{U}$  からサンプルを選択してラベル付きデータセットに追加する。

#### Uncertainty Sampling

推論時に Dropout を使用せずに单一の予測分布のエントロピーを利用する。

$$score(x) = - \sum_i P_\theta(y_i|x) \log P_\theta(y|x) \quad (4.1)$$

#### Query-By-Dropout-Predictions + Uncertain Sampling

推論時に Dropout を利用し、複数の prediction を出力しそれらの平均の不確かさと不一致度を基準として利用する。不確かさには予測分布のエントロピー (Entropy Sampling) を利用

## 24 第4章 実験：MNIST を用いた予備実験

する。不一致度には Committee の予測分布の Average KullbackLeibler Divergence を利用する。

$$score(x) = -\frac{1}{C} \sum_{c=i}^C KL(P_{\theta^{(c)}} || P_C) - \sum_i P_C(y_i|x) \log P_C(y|x) \quad (4.2)$$

### Query-By-Dropout-Predictions + Uncertain Sampling + 推論時 Data Augmentation

上記のクエリ基準に加え、推論時にも Data Augmentation を利用することで特徴抽出層の学習に有効だと考えられるサンプルも選択できるようにする。

## 4.3 予備実験

Query-By-Dropout-Predictions によって適切なクエリを選択できるためには、Dropout によって元のネットワークからサンプリングされた部分ネットワークがそのバージョン空間を近似的に表現していなければならない。すなわち、各 Committee が訓練データに対しては Consistent であり、未知データに対してそれぞれの予測同士に分散を持つことが必要となる。この予備実験ではこれを示す。ランダムに 1000 サンプルを選択しラベルを付与して学習を行った後、訓練データ、未知データに対する Committee の各メンバの識別精度、それらの予測の不一致度をそれぞれ計算した。結果を表 4.2 に示す。

表から、Dropout からサンプリングされた部分ネットワークは訓練データに対しては Consistent であり未知データに対する予測はそれぞれ分散を持つことがわかる。よって、これらの部分ネットワークを Query-By-Committee の Committee として利用するのは妥当であると考えられる。

表 4.2: Dropout からサンプリングされた部分ネットワークの予測を計測した実験の結果

(a) 識別精度

	訓練データ	未知データ
Full Network	100.0 %	97.8 %
Committee 1	99.4 %	96.4 %
Committee 2	99.7 %	96.4 %
Committee 3	99.5 %	96.3 %
Committee 4	99.3 %	96.4 %
Committee 5	99.5 %	96.4 %
Committee 6	99.5 %	96.4 %
Committee 7	99.8 %	96.4 %
Committee 8	99.2 %	96.3 %
Committee 9	99.1 %	96.5 %
Committee 10	98.7 %	96.4 %

(b) 不一致度

	訓練データ	未知データ
Average KL	$0.027 \pm 0.061$	$0.052 \pm 0.12$
Vote Entropy	$0.019 \pm 0.087$	$0.060 \pm 0.19$

## 4.4 実験結果

本項では上述した実験の結果を示す。クエリ選考基準として提案手法、比較手法それぞれを使用した際の、ラベル付きサンプル数の増加に対するテスト精度の変化のグラフを図4.1に示す。また、テストデータの識別精度が90%, 95%, 98%を超えるのに要したラベルの数を表4.2に示す。提案した手法がUncertain Samplingのみを使用した場合と比較して性能が良いことがわかる。これは上記に述べた通り多層ニューラルネットワークが正しくモデルの不確かさを表現できていないからだと推測される。さらに、推論時にもData Augmentationを利用することで、さらに少ないラベルで高精度を達成していることがわかる。それぞれのクエリ選考基準を利用して構築された1000枚のラベル付きデータセットを学習した識別精度と、ラベルを全て使った場合の識別精度の比較した図を表4.3に示す。表より、提案手法を用いた場合、全てのラベルを利用して達成される識別精度に匹敵する性能を、それらの約2%のラベル数で達成できていることがわかる。

また、ラベル付きデータセットが100枚の際に、各手法によってクエリとして選択されたサンプルを図4.4に示す。Random Sampling以外の手法は、Random Samplingと比較すると認識が困難であると考えられるサンプルを選択する傾向にある。Uncertain Samplingではクラスタリングを行っているものの、数字の4を含むクラスターは10以上あるため、偶然数字の4が極端に曖昧であったときに図のようなクエリになってしまうと考えられる。さらに、画像の中間特徴量を2次元にt-SNEによって射影し、Uncertain Sampling, QBDPによってそれぞれどのサンプルが選択されているかを表した（図4.5）。提案手法はUncertain Samplingと比較すると不確かなだけでなく、識別面を大きく変え得るサンプルを好む傾向にあることがわかる。

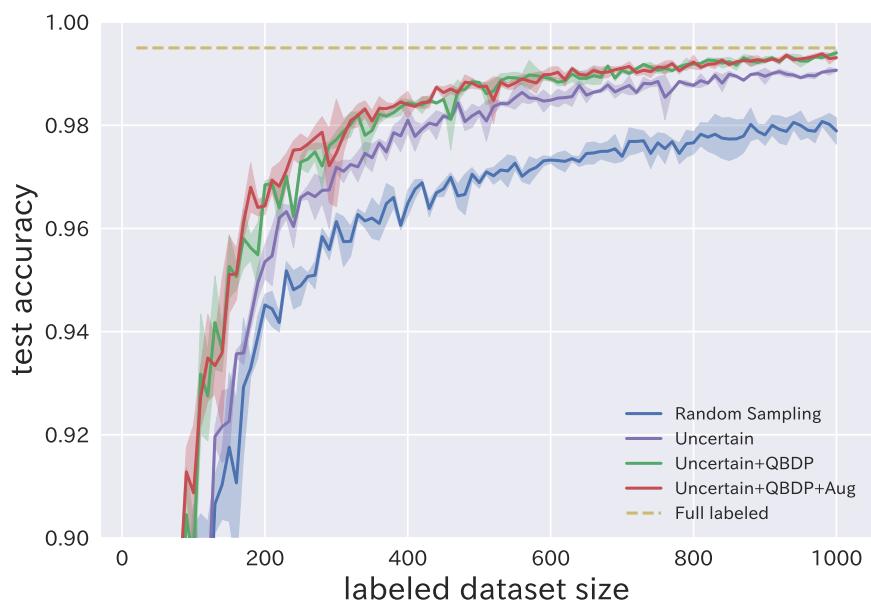


図 4.1: 各手法を利用した場合のラベル付きサンプル数の増加に対するテスト精度の変化を示した図 ( $k = 10$ )

	90%	95%	98%
Random	$110 \pm 15$	$230 \pm 22$	$900 \pm 100$
Uncertain Sampling	$100 \pm 5$	$170 \pm 20$	$380 \pm 25$
Uncertain + QBDP	$80 \pm 5$	$140 \pm 20$	<b>290</b> $\pm 10$
Uncertain + QBDP + Aug	$70 \pm 15$	$140 \pm 10$	$295 \pm 30$

(a)  $k = 5$

	90%	95%	98%
Random	$110 \pm 20$	$240 \pm 10$	$900 \pm 70$
Uncertain Sampling	$130 \pm 5$	$180 \pm 20$	$420 \pm 30$
Uncertain + QBDP	$100 \pm 10$	$150 \pm 20$	$320 \pm 10$
Uncertain + QBDP + Aug	$90 \pm 0$	$150 \pm 5$	<b>300</b> $\pm 30$

(b)  $k = 10$

	90%	95%	98%
Random	$150 \pm 25$	$300 \pm 25$	$900 \pm 50$
Uncertain Sampling	$120 \pm 0$	$170 \pm 0$	$435 \pm 25$
Uncertain + QBDP	$120 \pm 0$	$170 \pm 0$	$350 \pm 25$
Uncertain + QBDP + Aug	$140 \pm 25$	$190 \pm 25$	<b>320</b> $\pm 40$

(c)  $k = 50$

図 4.2: それぞれのクエリ選考基準を利用した場合にテスト精度を達成するために要したラベルの数

	識別精度
Random	98.1 ± 0.3 %
Uncertain Sampling	99.2 ± 0.1 %
Uncertain + QBDP	99.3 ± 0.1 %
Uncertain + QBDP + Aug	<b>99.4 ± 0.0 %</b>
Full label (60000 label)	99.5 %

(a)  $k = 5$ 

	識別精度
Random	97.9 ± 0.3 %
Uncertain Sampling	99.1 ± 0.0 %
Uncertain + QBDP	<b>99.3 ± 0.1 %</b>
Uncertain + QBDP + Aug	<b>99.3 ± 0.0 %</b>
Full label (60000 label)	99.5 %

(b)  $k = 10$ 

	識別精度
Random	98.0 ± 0.1 %
Uncertain Sampling	99.1 ± 0.0 %
Uncertain + QBDP	<b>99.3 ± 0.0 %</b>
Uncertain + QBDP + Aug	<b>99.2 ± 0.1 %</b>
Full label (60000 label)	99.5 %

(c)  $k = 50$ 

図 4.3: それぞれのクエリ選考基準を利用して構築された 1000 枚のラベル付きデータセットを学習した識別精度と、ラベルを全て使った場合の識別精度の比較

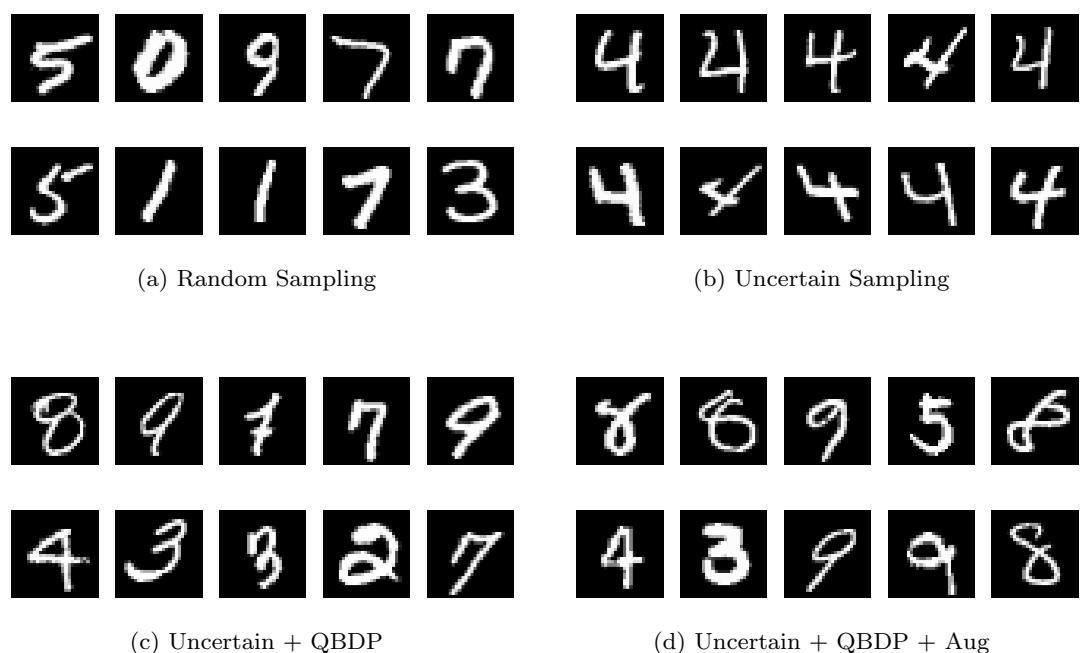


図 4.4: 各手法によってクエリとして選択されたサンプルの例.

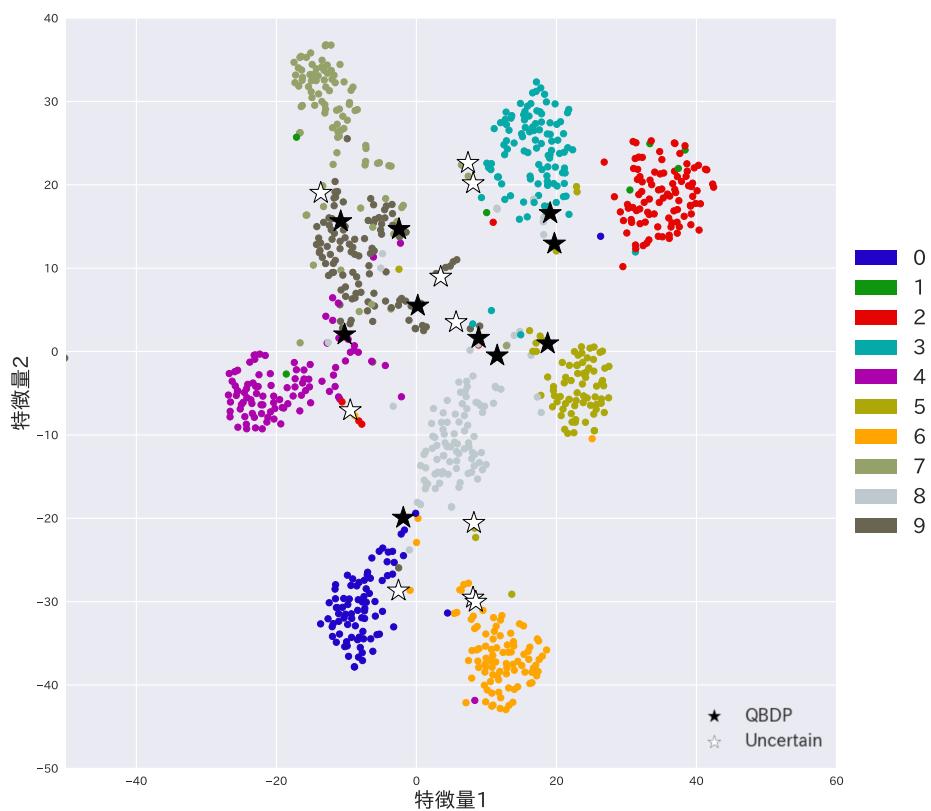


図 4.5: サンプルの中間特徴量を 2 次元に t-SNE によって射影し、各手法によってどのサンプルが選択されているかを表した図。

## 4.5 まとめ

本研究で提案する Query-By-Dropout-Predictions を Mnist で検証し、その有効性を確認した。全てのラベルを利用した際の部分ネットワークが適切にバージョン空間を近似し、それを縮小させるサンプルを選択できていると考えられる。また、非常に簡単な Data Augmentation を追加することでわずかではあるが性能が向上したことから、病理画像での複雑な Data Augmentation を利用する場合は、さらに性能に変化が現れることが期待される。

## 第 5 章

# 実験 2：病理画像データセットを用いた実験

### 5.1 概要

MNIST の実験から、提案したクエリ選考基準は、既存手法よりも CNN にとって識別率向上に寄与するサンプルを選択できていることが確認できた。本章では、本研究で提案するシステムを用いて実際に病理画像データセットに対して行った実験について説明する。

### 5.2 実験設定

#### 5.2.1 データセットについて

本実験では、Camelyon Grand Challenge[7] にて公開された Camelyon データセットを利用した。Camelyon データセットは 1000 枚の WSI からなり、乳癌のリンパ節転移を自動で検出する識別器を生成することを目的としたデータセットである（図.5.1）。各 WSI は一枚あたり  $100,000 \times 100,000$  ピクセルの大きさで、細胞組織を含む画像パッチは約 10,000 から 400,000 枚になる。また、それら全ての画像パッチに対して癌か正常かの二値のラベルが付与されている。ここでも、MNIST で行った実験と同様に各画像パッチのラベルは、クエリとして問い合わせない限り与えられない状況とする。

### 5.3 予備実験

#### 5.3.1 クラスタリング手法の比較

第 3 章で述べたクラスタリングに使用する特徴量を比較するために、それぞれの特徴量を用いて病理画像データセットを K-means によってクラスタリングを行った際の各クラスター内のラベルの不純度の平均を計算した。不純度が小さいほどクラスター内でのはらつきが小さく良い特徴量だと言える。データセットは 100,000 枚の病理画像からなり、癌と正常の割合

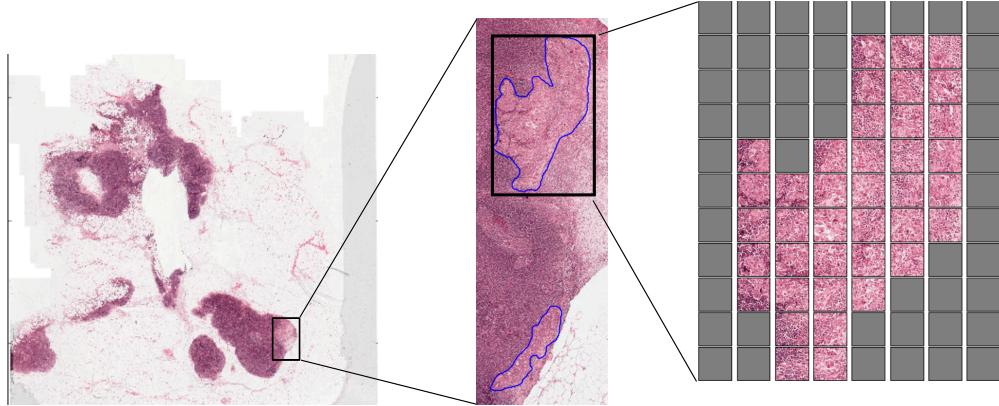


図 5.1: Camelyon Dataset に含まれる WSI の例。詳細なアノテーションが付与されている（青枠内部が癌）。癌周辺の組織を  $256 \times 256$  のサイズの画像パッチに分割すると右の図のようになる。

は均等に調整した。表 5.1 に示すように、CNN を用いたテクスチャ特微量である Compact Bilinear Pooling をクラスタリングに用いるのが妥当であると考えられる。

表 5.1: 比較実験の結果

手法	Inpurity
LBP	0.396
CNN の中間特微量	0.335
Compact Bilinear Pooling	<b>0.330</b>

### 5.3.2 線形識別器との比較

線形識別器による能動学習の研究は多数ある。ここで、特微量を固定し線形識別器で学習した場合と特微量も同時に学習した場合の精度を比較するために、病理画像データセットに対して実験を行った。識別機に用いる CNN は GoogLeNet [43] を採用した。一般画像認識で利用される数多くの CNN アーキテクチャの中でも比較的軽量で、医療画像解析でしばしば用いられるモデルであることから選択した。

図 5.2 に示すように、特微量に深層学習によって得られたものを使用した場合でも、特微量を同時に学習したものは線形識別器の精度を遥かに上回る結果となった。また、通常の CNN よりも、Compact Bilinear Pooling によって空間の情報を落としてテクスチャ特微量として扱ったほうが良い識別精度を達成することを確認した。

表 5.2: 比較実験の結果

手法	Accuracy
LBP + 線形 SVM	80.2 %
CNN の中間特徴量 + 線形 SVM	84.4 %
Compact Bilinear Pooling + 線形 SVM	86.0 %
CNN + finetune	<b>94.1 %</b>
Compact Bilinear Pooling + finetune	<b>95.1 %</b>

## 5.4 実験の詳細

予備実験から、識別機に用いる CNN は GoogLeNet の中間特徴を Compact Bilinear Pooling によって圧縮し全結合層を接続する構造とした。以下に構造を示す（図 5.2）。

少ないラベルで高精度を達成するために、ImageNet の学習済みモデルを初期値として、fine-tuning によって学習を行う。

訓練時に使用する WSI から全ての画像パッチを抽出すると約 5,000,000 枚に登る。これをラベルなしデータセット  $\mathcal{U}$  とし、各クエリ問い合わせでは  $\mathcal{U}$  からサンプリングされた  $\mathcal{U}_i$  から選択する。 $\mathcal{U}_i$  のサイズは 50,000 に設定した。

本実験でも、同一クエリ内での情報の重複を避けるためクラスタリングを行う。予備実験より、クラスタリングに使用する特徴量は Compact Bilinear Pooling を用いたテクスチャ特徴量を採用する。Committee サイズは 10, k-means のクラスター数  $K$  は 1000, 一度に選択するクエリ  $Q$  のサイズは 100 に設定した。本実験では、実用的な状況に近づけるため、MNIST での実験のように各 iteration での学習回数を固定にせず与えられた比較的小さいバリデーションセットの性能が変化しなくなるまで学習を続ける、という設定にした。バリデーションセットのサイズは 100 とした。また、クラスターの代表サンプルから無作為にサンプリングされた 100 個のサンプルにラベルを付与して学習初期のラベルつきデータとして実験を開始した。各クエリ問い合わせ毎に 10,000 枚のテストデータに対する識別精度を計測し、ラベルを付与されたデータが 10,000 に到達するまで実験を続けた。比較手法は、以下の 3 つを使用した。

- Random Sampling
- QBDP+Uncertain Sampling
- QBDP+Uncertain Sampling+Aug

実験ごとのばらつきを考慮し、同一の実験を 3 回行いその平均と標準偏差を計算した。

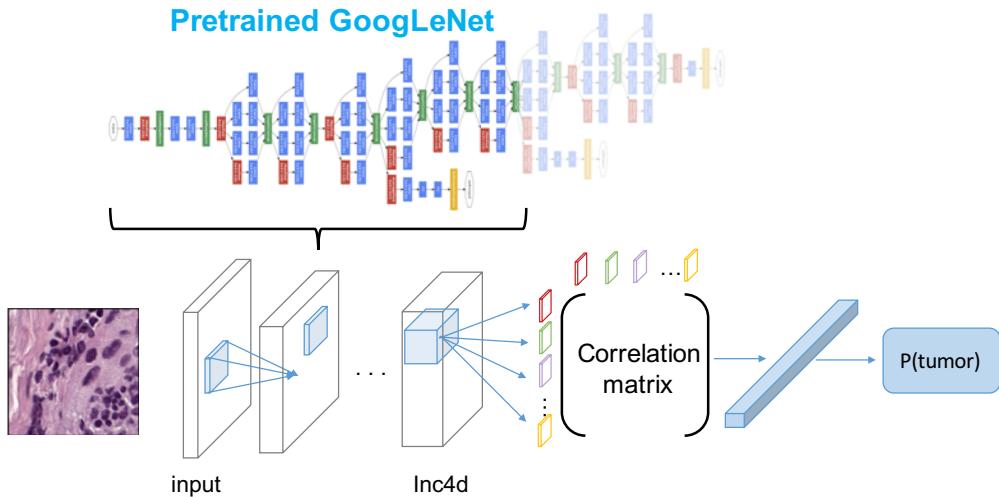


図 5.2: GoogLeNet の特徴量を Compact Bilinear Pooling によって圧縮し、全結合層を接続した構造

## 5.5 実験結果

本項では上記で述べた実験の結果を示す。クエリ選考基準として提案手法、比較手法それぞれを使用した際の、ラベル付きサンプル数の増加に対するテスト精度の変化のグラフを図 5.3 に示す。学習済みモデルからの fine-tuning を行っているため、若干不安定ながら少ないラベルでも学習が進んでいることがわかる。Random なベースラインと比較して、提案した手法は識別に有効なサンプルを選択できていることがわかる。さらに、MNIST の実験時よりも、推論時の Data Augmentation の利用の効果が顕著に現れていることがわかる。それぞれのクエリ選考基準を利用して構築された 1,000 枚のラベル付きデータセットを学習した識別精度と、ラベルを全て使った場合の識別精度の比較した図を表 5.3 に示す。表より、提案手法を用いた場合、全てのラベルを利用して達成される識別精度に遜色ない性能を、10,000 枚のラベルで達成することができた。これは、実際ラベル付きデータがパッチレベルでは数百万枚存在することを考慮すると、100 分の 1 のラベル数で学習に成功したという事もできる。最後に、ラベル付きデータセットが 1,000 枚の際に、各手法によってクエリとして選択されたサンプルを図 5.4 に示す。

## 5.6 まとめ

本研究で提案するシステムを大規模病理画像データセットに適用し、システムの有効性を検証した。病理画像解析において CNN を用いてテクスチャ特徴量を利用しながら fine-tuning することで、他の手法よりも性能が良いことを実験で示した。巨大なパラメータを持つ CNN



図 5.3: 各手法を利用した場合のラベル付きサンプル数の増加に対するテスト精度の変化を示した図

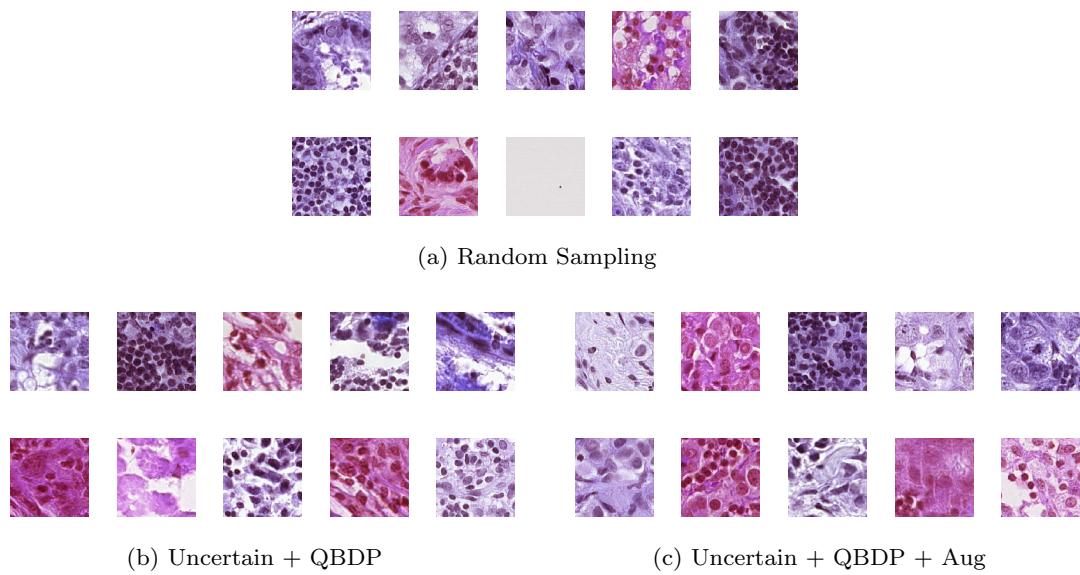


図 5.4: 各手法によってクエリとして選択されたサンプルを示す。

### 38 第5章 実験2：病理画像データセットを用いた実験

表5.3: それぞれのクエリ選考基準を利用して構築された1000枚のラベル付きデータセットを学習した識別精度と、ラベルを全て使った場合の識別精度の比較

	AUC
Random	0.959 ± 0.002
Uncertain + QBDP	0.972 ± 0.002
Uncertain + QBDP + Aug	0.975 ± 0.002
Full label ( $\simeq 6,000,000$ label)	0.98

を採用し、識別精度を犠牲にすることなく、WSI全体の画像パッチ群と比較した場合アノテーションコストを1%程度まで減らすことに成功した。また、それらを現実的な計算コストでの実現を可能とした。

# 第 6 章

## 結論

本章では、本論文の結論および課題と今後の展望について述べる。

### 6.1 結論

本研究では、病理画像解析において問題となっている膨大なアノテーションコストを緩和するためのアプローチとして、能動学習を採用した。また、近年の画像認識で成果を挙げている深層学習を能動学習における識別機として利用するための新たなクエリ選考基準 Query-By-Dropout-Predictions を考案した。モデルのバージョン空間を縮小させるサンプルを選択する Query-By-Committee を、Dropout によって元のネットワークからサンプリングされた部分ネットワークによって近似的に再現することで、CNN のパラメータ更新に寄与するサンプルを効率的に探索が可能であることを、簡易的なデータセットである MNIST データセットで確認した。さらに、QBDP を含む提案システムを大規模病理画像データセットに対して適用し、アノテーションコストを抑えつつ高精度な予測モデルを獲得した。また、WSI に含まれる大量の画像パッチを能動学習の枠組みで効率的に扱うために、ラベルなしデータセットを各クエリ問い合わせ毎に一部サンプリングすることで利用可能なデータを制限しきることなく現実的な時間で有効なサンプルを選択する方法を提案した。さらに、汎化性能を向上させるために通常は訓練時にのみ使用される Data Augmentation を推論時にも使用することで、特徴抽出のために有効であると考えられるサンプルを取得する手法を提案しその病理画像における顕著な性能を示した。

本研究で得られた知見は以下のとおりである。

- Dropout によって元のネットワークからサンプリングされたネットワークは、Query-By-Committee の Committee として働くことがわかった。
- 深層能動学習において、提案した Query-By-Dropout-Predictions は従来の Uncertain Sampling と比較して少ないラベル付きデータで高精度な予測モデルを獲得できることがわかった。
- また、提案した Query-By-Dropout-Predictions は現実時間内で動作可能である。

- 不一致度を計算する推論時に Data Augmentation を使用することで、わずかに使用しない場合よりもモデルにとって良いサンプルを選択することが出来る。
- MNIST データセットでは、必要な 1,000 サンプルにラベルが付与されていれば、全てのデータにラベルがつけられている場合に匹敵する精度を達成できる。
- 病理画像解析に提案した深層能動学習を使用することで、アノテーションコストを大きく削減することが出来る。

## 6.2 今後の課題

### 6.2.1 ラベルなしデータの活用

本研究では、モデルのバージョン空間を縮小させるラベル付きデータセットを作成するための実験設定になっており、作成したあとに自由にハイパーパラメータを設定して性能を調整すれば良いのではないかと考えて実験を行った。しかし、半教師付き学習のようにラベルなしデータも学習に利用することでさらに効率的にサンプル選択をすることができる可能性がある。

### 6.2.2 継続的な fintune による学習

本研究では、モデルが各再学習において過学習してしまうことを恐れ、ラベル付データが追加された後にモデルを pre-trained のパラメータに初期化する方針を採用した。しかし、新たに追加されるラベル付きデータは、その時点でのモデルパラメータにとって最適なものであるため別のパラメータに初期化してしまった場合は真に最適となっているかは自明ではなくなる。また、再学習にはその分時間もかかるため、継続的な finetune をするための工夫を考える余地は残されている。

# 参考文献

- [1] Liron Pantanowitz. Digital images and the future of digital pathology. *Journal of pathology informatics*, Vol. 1, , 2010.
- [2] Metin N Gurcan, Laura E Boucheron, Ali Can, Anant Madabhushi, Nasir M Rajpoot, and Bulent Yener. Histopathological image analysis: A review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, Vol. 2, pp. 147–171, 2009.
- [3] Daisuke Komura and Shumpei Ishikawa. Machine learning methods for histopathological image analysis. *CoRR*, Vol. abs/1709.00786, , 2017.
- [4] Geert Litjens, Thijs Kooi, Babak Ehteshami Bejnordi, Arnaud Arindra Adiyoso Setio, Francesco Ciompi, Mohsen Ghafoorian, Jeroen AWM van der Laak, Bram van Ginneken, and Clara I Sánchez. A survey on deep learning in medical image analysis. *arXiv preprint arXiv:1702.05747*, 2017.
- [5] Scott Doyle, Shannon Agner, Anant Madabhushi, Michael Feldman, and John Tomaszewski. Automated grading of breast cancer histopathology using spectral clustering with textural and architectural image features. In *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on*, pp. 496–499. IEEE, 2008.
- [6] M Murat Dundar, Sunil Badve, Gokhan Bilgin, Vikas Raykar, Rohit Jain, Olcay Sertel, and Metin N Gurcan. Computerized classification of intraductal breast lesions using histopathological images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 58, No. 7, pp. 1977–1984, 2011.
- [7] Oscar Geessink, Péter Bárdi, Geert Litjens, and Jeroen van der Laak. Camelyon17: Grand challenge on cancer metastasis detection and classification in lymph nodes, 2017.
- [8] Burr Settles. Active learning literature survey. *University of Wisconsin, Madison*, Vol. 52, No. 55-66, p. 11, 2010.
- [9] Olga Russakovsky, Jia Deng, Hao Su, Jonathan Krause, Sanjeev Satheesh, Sean Ma, Zhiheng Huang, Andrej Karpathy, Aditya Khosla, Michael Bernstein, Alexander C. Berg, and Li Fei-Fei. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge. *International Journal of Computer Vision (IJCV)*, Vol. 115, No. 3, pp. 211–252, 2015.

- [10] Geoffrey E Hinton, Nitish Srivastava, Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, and Ruslan R Salakhutdinov. Improving neural networks by preventing co-adaptation of feature detectors. *arXiv preprint arXiv:1207.0580*, 2012.
- [11] Nitish Srivastava, Geoffrey E Hinton, Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, and Ruslan Salakhutdinov. Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting. *Journal of machine learning research*, Vol. 15, No. 1, pp. 1929–1958, 2014.
- [12] J. Deng, W. Dong, R. Socher, L.-J. Li, K. Li, and L. Fei-Fei. ImageNet: A Large-Scale Hierarchical Image Database. In *CVPR09*, 2009.
- [13] Ross Girshick, Jeff Donahue, Trevor Darrell, and Jitendra Malik. Rich feature hierarchies for accurate object detection and semantic segmentation. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 580–587, 2014.
- [14] Pulkit Agrawal, Ross Girshick, and Jitendra Malik. Analyzing the performance of multilayer neural networks for object recognition. In *European conference on computer vision*, pp. 329–344. Springer, 2014.
- [15] Juan C Caicedo, Angel Cruz, and Fabio A Gonzalez. Histopathology image classification using bag of features and kernel functions. In *Conference on Artificial Intelligence in Medicine in Europe*, pp. 126–135. Springer, 2009.
- [16] Olcay Sertel, Jun Kong, Gerard Lozanski, Arwa Shana'ah, Umit Catalyurek, Joel Saltz, and Metin Gurcan. Texture classification using nonlinear color quantization: Application to histopathological image analysis. In *Acoustics, Speech and Signal Processing, 2008. ICASSP 2008. IEEE International Conference on*, pp. 597–600. IEEE, 2008.
- [17] Olcay Sertel, Jun Kong, Umit V Catalyurek, Gerard Lozanski, Joel H Saltz, and Metin N Gurcan. Histopathological image analysis using model-based intermediate representations and color texture: Follicular lymphoma grading. *Journal of Signal Processing Systems*, Vol. 55, No. 1-3, p. 169, 2009.
- [18] Hirokazu Nosato, Tsukasa Kurihara, Hidenori Sakanashi, Masahiro Murakawa, Takumi Kobayashi, Tatsumi Furuya, Tetsuya Higuchi, Nobuyuki Otsu, Kensuke Terai, and Nobuyuki Hiruta. An extended method of higher-order local autocorrelation feature extraction for classification of histopathological images. *IPSJ Transactions on Computer Vision and Applications*, Vol. 3, pp. 211–221, 2011.
- [19] Le Hou, Dimitris Samaras, Tahsin M Kurc, Yi Gao, James E Davis, and Joel H Saltz. Patch-based convolutional neural network for whole slide tissue image classification. In *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pp. 2424–2433, 2016.
- [20] Jun Xu, Xiaofei Luo, Guanhao Wang, Hannah Gilmore, and Anant Madabhushi. A deep convolutional neural network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images. *Neurocomputing*, Vol. 191, pp. 214–223,

2016.

- [21] Geert Litjens, Clara I Sánchez, Nadya Timofeeva, Meyke HermSEN, Iris Nagtegaal, Iringo Kovacs, Christina Hulsbergen-Van De Kaa, Peter Bult, Bram Van Ginneken, and Jeroen Van Der Laak. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific reports*, Vol. 6, p. 26286, 2016.
- [22] Hao Chen, Xiaojuan Qi, Lequan Yu, and Pheng-Ann Heng. Dcan: Deep contour-aware networks for accurate gland segmentation. In *Proceedings of the IEEE conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pp. 2487–2496, 2016.
- [23] Yun Liu, Krishna Gadepalli, Mohammad Norouzi, George E Dahl, Timo Kohlberger, Aleksey Boyko, Subhashini Venugopalan, Aleksei Timofeev, Philip Q Nelson, Greg S Corrado, et al. Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images. *arXiv preprint arXiv:1703.02442*, 2017.
- [24] Qing Li, Weidong Cai, Xiaogang Wang, Yun Zhou, David Dagan Feng, and Mei Chen. Medical image classification with convolutional neural network. In *Control Automation Robotics & Vision (ICARCV), 2014 13th International Conference on*, pp. 844–848. IEEE, 2014.
- [25] Nima Tajbakhsh, Jae Y Shin, Suryakanth R Gurudu, R Todd Hurst, Christopher B Kendall, Michael B Gotway, and Jianming Liang. Convolutional neural networks for medical image analysis: Full training or fine tuning? *IEEE transactions on medical imaging*, Vol. 35, No. 5, pp. 1299–1312, 2016.
- [26] David D Lewis and William A Gale. A sequential algorithm for training text classifiers. In *Proceedings of the 17th annual international ACM SIGIR conference on Research and development in information retrieval*, pp. 3–12. Springer-Verlag New York, Inc., 1994.
- [27] H Sebastian Seung, Manfred Opper, and Haim Sompolinsky. Query by committee. In *Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory*, pp. 287–294. ACM, 1992.
- [28] Ido Dagan and Sean P Engelson. Committee-based sampling for training probabilistic classifiers. In *Proceedings of the Twelfth International Conference on Machine Learning*, pp. 150–157. The Morgan Kaufmann series in machine learning,(San Francisco, CA, USA), 1995.
- [29] Andrew McCallum, Kamal Nigam, et al. Employing em and pool-based active learning for text classification. In *ICML*, Vol. 98, pp. 350–358, 1998.
- [30] Burr Settles, Mark Craven, and Soumya Ray. Multiple-instance active learning. In *Advances in neural information processing systems*, pp. 1289–1296, 2008.
- [31] Nicholas Roy and Andrew McCallum. Toward optimal active learning through monte carlo estimation of error reduction. *ICML, Williamstown*, pp. 441–448, 2001.
- [32] David Cohn, Les Atlas, and Richard Ladner. Improving generalization with active

- learning. *Machine learning*, Vol. 15, No. 2, pp. 201–221, 1994.
- [33] Stuart Geman, Elie Bienenstock, and René Doursat. Neural networks and the bias-/variance dilemma. *Neural Networks*, Vol. 4, No. 1, 2008.
  - [34] Burr Settles and Mark Craven. An analysis of active learning strategies for sequence labeling tasks. In *Proceedings of the conference on empirical methods in natural language processing*, pp. 1070–1079. Association for Computational Linguistics, 2008.
  - [35] Klaus Brinker. Incorporating diversity in active learning with support vector machines. In *Proceedings of the 20th International Conference on Machine Learning (ICML-03)*, pp. 59–66, 2003.
  - [36] Yuxin Chen and Andreas Krause. Near-optimal batch mode active learning and adaptive submodular optimization. In *ICML (1)*, pp. 160–168, 2013.
  - [37] Michael Nalisnik, Mohamed Amgad, Sanghoon Lee, Sameer H Halani, Jose Velazquez Vega, Daniel J Brat, David A Gutman, and Lee AD Cooper. Interactive phenotyping of large-scale histology imaging data with histomicsml. *bioRxiv*, p. 140236, 2017.
  - [38] Scott Doyle, James Monaco, Michael Feldman, John Tomaszewski, and Anant Madabhushi. An active learning based classification strategy for the minority class problem: application to histopathology annotation. *BMC bioinformatics*, Vol. 12, No. 1, p. 424, 2011.
  - [39] Yan Zhu, Shaoting Zhang, Wei Liu, and Dimitris N Metaxas. Scalable histopathological image analysis via active learning. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pp. 369–376. Springer, 2014.
  - [40] D. Wang and Y. Shang. A new active labeling method for deep learning. In *2014 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, pp. 112–119, July 2014.
  - [41] Jiming Li. Active learning for hyperspectral image classification with a stacked autoencoders based neural network. In *Image Processing (ICIP), 2016 IEEE International Conference on*, pp. 1062–1065. IEEE, 2016.
  - [42] Timo Ojala, Matti Pietikainen, and Topi Maenpaa. Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, Vol. 24, No. 7, pp. 971–987, 2002.
  - [43] Christian Szegedy, Wei Liu, Yangqing Jia, Pierre Sermanet, Scott Reed, Dragomir Anguelov, Dumitru Erhan, Vincent Vanhoucke, and Andrew Rabinovich. Going deeper with convolutions. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 1–9, 2015.
  - [44] Tsung-Yu Lin, Aruni RoyChowdhury, and Subhransu Maji. Bilinear cnn models for fine-grained visual recognition. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, pp. 1449–1457, 2015.
  - [45] Yang Gao, Oscar Beijbom, Ning Zhang, and Trevor Darrell. Compact bilinear pooling. In *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*

*nition*, pp. 317–326, 2016.



## 謝辞

本研究は、東京大学大学院 情報理工学系研究科 創造情報学専攻の原田達也教授のご指導のもとに行われました。原田達也教授、牛久祥孝講師をはじめとして、原田・牛久研究室のメンバーの皆様から多大な支援を受けて本論文を完成させることができました。

原田達也教授の研究に対する意識の高さ、視野の広さは研究を行う上で大きな刺激となりました。非常にお忙しいにも関わらず、的確な指導をしていただき、原田教授のご指摘を通して自分の見逃していた部分に気づかされることも多く、とても勉強になりました。心より感謝しております。また是非テニスしましょう。

牛久祥孝講師は学生に対する面倒見が良く、研究会での幅広い知識をバックグラウンドにしたアドバイスも的を射ていたのが印象的です。ベンチャー立ち上げは流れてしまいましたが、もし自分が会社努めに疲れた際にはまた相談に乗っていただけたら嬉しいです。

中村衛助教には、研究室内の事務作業を担当していただき、感謝しております。何度も勤務表の手続きでご迷惑をおかけして申し訳ありませんでした。

特任研究員の Tejero de Pablos Antonio さん、黒瀬優介さんの研究会での鋭い指摘にはいつもハッとさせられました。技術補佐員の金子葵さん、加治佐美由希さんは我々に快適な研究環境を提供して頂くために多面にわたり尽力していただき、感謝しております。

大学院博士課程の森友亮さん、日高雅俊さん、椋田悠介さん、Huang KaiKai さん、南里卓也さん、兼平篤志さん、葉 浩さん、加藤大晴さん、Tang Yujin さん、Li Yang さん、金子卓弘さん、Mohammad Reza MOTALLEBI さん、温 穎怡さんには熱心に研究に取り組む姿から研究生活に関する多くのことを学ばせていただきました。また、研究の進め方の手本を見せていただいたばかりでなく、研究室での充実した生活を共に過ごして頂いたことに心より感謝いたします。椋田さんは機械学習手法に関するお話や、新しい論文に関する議論をしていただき大変勉強になりました。ありがとうございました。日高さんは自分が修士に入りたての頃に alsarc 2016 を通じて初步的なことを色々教えていただきました。また、それ以降もサーバや実装に関する質問に何度も答えていただきました。ありがとうございました。加藤さんは、GANなどの楽しい論文について共有していただきお話をするのが楽しかったです。また、もう一つの顔であるぱろすけさんは、自分がプログラミングを始めるきっかけになった方でもあるのでそちらに関してもとても感謝しています。

修士課程二年目の同期である井関茜さん、齋藤邦章くん、床爪佑司くん、山本将平くん、早川顕生くん、木倉悠一郎くん、高田一真くん、YanTenninくん、石原弘之さん、渡辺康平くん、張仁彦くん、Hanna Tseranさんは、共に卒業を目指し研究に取り組む同輩として心強く

## 48 参考文献

感じていました。毎日の研究生活における楽しい会話は心の支えになりました。

修士課程一年目の後輩である岡田英樹くん、高柳臣克くん、唐澤拓己くん、金山哲平くん、航くん、町田龍昭くん、荒瀬晃介くん、新井棟大くん、稻田修也くん、James Borgくん、張徳軒くんは、普段の話相手になっていただけただけでなく、それぞれが違う興味をもっており良いインスピレーションを受けました。

学部4年の石川輝くん、上原康平くん、宇佐美峻くん、河合里咲さん、田中幹大くん、津野蒼くん、野口敦裕くん、松浦寿彦くんは、自分がB4の頃と比べられないくらい優秀で、全員が真摯に研究に取り組んでおり、自分も負けていられないなと思い、良い刺激を受けました。

本論文の完成は、研究室の皆様のご協力がなければ到底なしえないものでした。最後に、改めて皆様に感謝の意を表すとともに、どんな時にもあたたかく励まし支え続けてくれた家族に感謝し、本論文の謝辞とさせていただきます。