TSUBAME 共同利用　令和6年度　学術利用　成果報告書

利用課題名　大規模言語モデル（LLM：Large Language Model）を活用した医薬品等の有効性・安全性評価のためのアウトカム抽出の方法論の確立に向けた研究（24AC0401）

Research Toward Establishing a Methodology for Outcome Extraction for the Evaluation of the Efficacy and Safety of Pharmaceuticals Using Large Language Models

武藤 学
Manabu Muto

国立大学法人 京都大学大学院医学研究科腫瘍内科学講座　教授
Professor, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Kyoto University
https://www.med.kyoto-u.ac.jp/en/research/field/doctoral_course/r-040

医療分野での LLM 活用研究において、Llama3.3-Swallow-70B モデルを用いて千年カルテデータを対象に、構造化データ抽出の評価を実施した。量子化処理では 5〜6 ビットが精度と計算効率のバランスに最適であり、プロンプト設計が精度維持に重要であることが判明。英語モデルの日本語応用では、日本語継続学習により事象把握が曖昧化し、特に「年」の省略表現でタイムライン混乱が生じる課題を確認。これは日本語文法構造に起因する根本的問題と考えられる。現在、辞書構造・論理検証機能を持つ自動評価ツールを開発し、大規模データ対応基盤を構築中である。

This study evaluated structured data extraction from the Millennium Medical Record using the Llama3.3-Swallow-70B model. Results showed that 5–6-bit quantization optimally balances accuracy and efficiency, and prompt design is critical for maintaining performance. When applying English LLMs to Japanese, continued Japanese fine-tuning caused ambiguity in event recognition, especially due to omitted “year” expressions, highlighting a grammatical limitation in Japanese. An automated evaluation tool with dictionary and logic-checking functions is under development, alongside infrastructure for large-scale data processing.

Keywords:　Millennium Medical Record, LLM, quantization, Structuring of Narrative Texts, Clinical Outcome Information

背景と目的

治療効果の判定や有害事象に関わる情報は経過記録や報告書などの大量の非構造化テキストデータとして記録されているため、機械的に処理することが困難であり多くの人手を要している。近年、最先端の自然言語処理技術として大量のテキストデータを学習させた大規模言語モデル（LLM）が人間を上回る精度を示しつつある。

LLM の開発のためには大量のテキストデータと計算資源が必要となるが、我々は千年カルテプロジェクトで多施設から大量のテキストデータを含む電子カルテ情報を収集し、蓄積している。このテキストデータを利用して LLM を開発し、従来は手動でしか処理できなかった膨大なテキスト情報から、医薬品の安全性と有効性に関連する重要な知見を自動で抽出することが期待できる。これを実現することで、リアルタイムの医薬品監視、治療効果の迅速な評価、そしてリスク管理の精度向上に寄与し、最終的に医薬品開発と医療サービス提供の向上に資することを目指す。

概要

現時点利用可能な高性能なオープンソースの LLM（ベースモデル）を選定し、電子カルテの経過記録等（非構造化情報）を用いてベースモデルの構造化精度を検証する。ベースモデルとしては、本研究の分担研究者が開発する東京科学大学の Swallow-70B モデルを出発点とし、他のモデルとの性能比較等を行いながら以下の手順で研究を実施する。

1）構造化データ抽出機能の新たな評価方式の提案

2）LLM における構造化精度の量子化依存性の明確化

3）プロンプト表記の量子化依存性の明確化

4）高性能英語モデルの日本語化における課題の明確化

5）構造化精度検証の自動化

結果

・現在の法制度で医療向けの LLM を臨床データを使って研究開発し、実用化するための問題点について検討した。

・LLM の基本的な適用範囲と能力の評価を行った。

・この段階では、現在、千年カルテプロジェクトで収集されている臨床情報データベースの経過記録等から非構造化情報を収集し、初期の LLM モデルを構築してトレーニングを行なった。

・研究成果は以下の通りである。

1）構造化データ抽出機能の新たな評価方式の提案

実臨床データを基にした検証用ダミー資材を作成し、経過記録から抽出すべき臨床項目を特定した後、その正確性を測るものである。評価のポイントは以下の通りである：

a）日付の認識：西暦や日付の省略形を正確に年月日として認識できるか。

b）JSON 形式での抽出：項目キーと値の組み合わせを精緻に抽出する能力。

c）治療歴の認識：治療の開始日、終了日、治療ライン、薬剤名、投与量の認識度合い。

d）効果判定の認識：判定手段や判定内容の正確な認識。

e）誤字や Stage の間違いの指摘：誤字や Stage の間違いを指摘し、スコア化する。

f）多言語対応：英語・日本語問わず、意味が同じであれば正解とする。

2）LLM における構造化精度の量子化依存性の明確化

多くの分野で最も利用されている Meta 社の Llama モデルを対象に、量子化の依存性を明らかにした。電子カルテの構造化目的では、Meta-Llama-3-70B-Instruct において 5～6 ビットの量子化が妥当な選択となることを明らかにした。量子化ビット数（Q2～Q8）と構造化精度の関係を図 1 に示す。図の横軸は、必要とされる GPU メモリ量である。

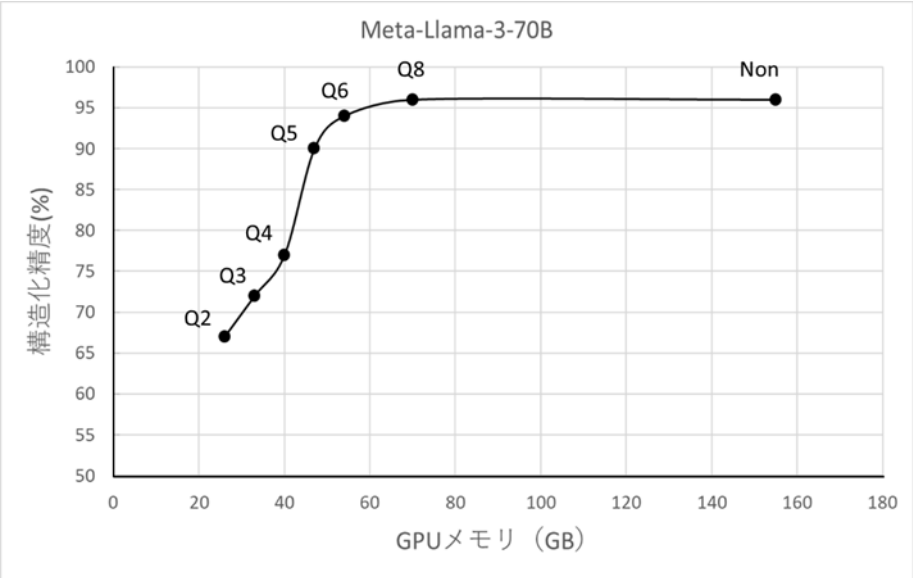
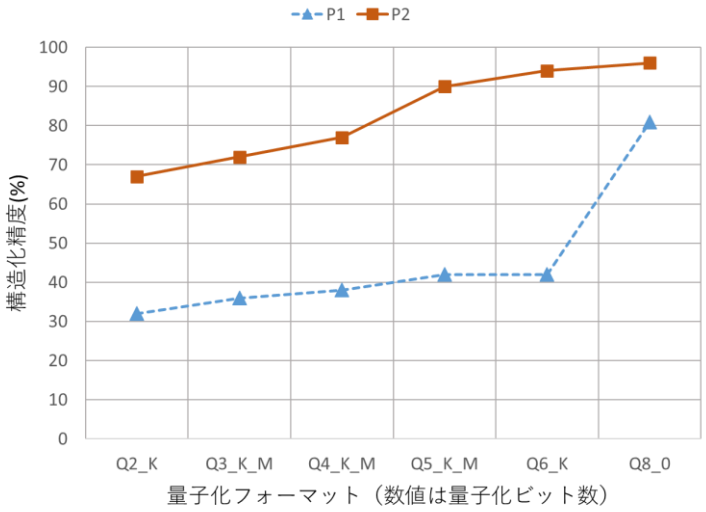


図 1. 必要とする GPU メモリと構造化精度の関係（Q2～Q8：量子化ビット数）

3）プロンプト表記の量子化依存性の明確化

プロンプト表記の違いによる構造化精度の量子化依存性を明らかにした。5 ビット量子化の領域では、プロンプトの詳細な記述が求められることも明らかにした。



【簡易プロンプト例 P1】:

以下のテキストに書かれた事柄を時系列に JSON 形式で構造化し、可能な限り詳細に抽出してください。

【詳細プロンプト例 P2】:

以下のテキストに書かれた事柄を時系列に詳細に全ての事象を JSON 形式で構造化し、改行を加えて見やすく表示してください。なお症状や検査検体、診断名、TNM 分類、ステージ、転移部位、遺伝子変異などについても詳細に抽出してください。

図 2. プロンプトの違いによる構造化精度の比較（P1:簡易指定、P2:詳細指定）

4）高性能英語モデルの日本語化における課題の明確化

日本語ベンチマークで高いスコアを出している Llama-3-Swallow-70B-Instruct、さらにこれを医療領域にファインチューニングした Llama3-Preferred-MedSwallow-70B について、構造化精度の量子化依存性を詳細に検証した（図 3 及び図 4）。結果は、英語で高度にトレーニングされた LLM に対して日本語での継続学習を行うと、英語による構造化処理の性能に比べて、日本語の場合、その性能が低下することが明らかとなった。

これに対処するため英語環境の能力を維持しつつ、日本語指示に従う能力を獲得するようなトレーニング法の研究を行っている。

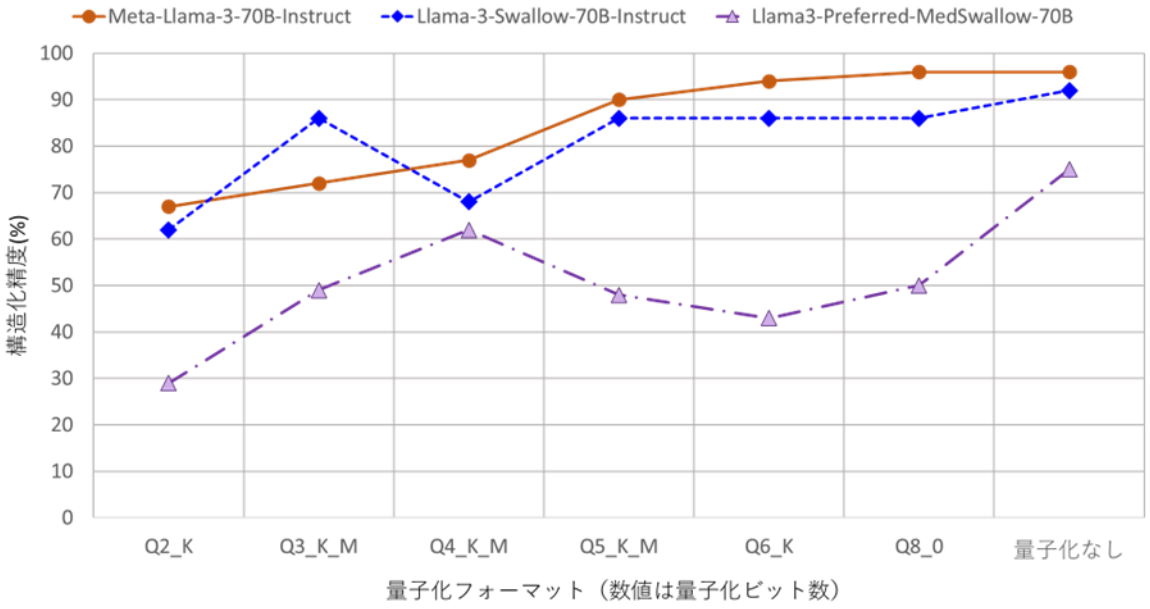


図3．日本語継続事前学習モデルと構造化精度の関係

事象項番	経過記録	臨床項目	項目数	Meta-Llama-3-70B							Llama-3-Swallow-70B							Llama3-Preferred-MedSwallow-70B						
				Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q8	なし	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q8	なし	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q8	なし
1	2019年12月初旬に胸痛、背部痛を自覚。近医を受信し左肺門部腫瘤を指摘され	診療日、症状	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	2	0	0
2	1月7日に当院を紹介受診。 同日に胸腔穿刺を施行し、得られた胸水から肺腺癌と診断 T4N1M1c StageⅣC, BRA, PUL, LYM, PLE, OSS, EGFR(L858R+), KRAS-, BRAF(V600E)-, ROS1-, PDL-1<0%, ALK-	診療日	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		検体キー、検体名	2	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		診断キー、診断名	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2
		TNMキー、TNM分類	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0	1	0	2
		Stageキー、Stage	2	0	0	2	2	2	2	2	0	1	2	2	2	2	2	0	0	0	0	1	0	2
		指摘キー、誤字やStage間違いの指摘	3	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		転移キー、転移値（5つ）	6	6	0	6	6	6	6	6	0	4	6	6	0	0	6	0	4	3	1	5	4	6
		バイオマーカーキー（6つ）	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		バイオマーカー値（6つ）	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3	1/31～：C1-7頸椎転移に対し緩和的放射線治療(30Gy/10fr)施行	開始日、治療キー、治療内容、部位キー、部位名、線量キー、線量値	7	4	7	5	7	5	7	7	0	5	5	5	7	7	7	2	0	7	4	0	0	7
4	2/6～：1stline Osimertinib 80mg/dayを開始（28日分）。	開始日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量、期間キー、投与期間	11	7	9	7	10	11	11	11	10	11	9	10	10	11	11	3	8	9	10	6	9	9
5	11/4：CTにて左肺門部腫瘤、左肺尖結節、肝転移、骨転移増大を認めPDと判断。	診療日、判定手段、検査内容、判定内容	4	1	0	3	4	4	4	4	3	3	3	3	4	4	4	0	0	2	2	3	0	4
6	11/19～2/10：2nd line CBDCA/ PTX/ Bev/ Atezoを4course施行	開始日、終了日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量	10	6	7	6	8	10	10	10	8	9	7	9	9	10	10	2	8	8	9	2	8	8
7	2021/3/2：効果判定にて原疾患の増悪を認めPDと判断。	診療日、判定手段、検査内容、判定内容	4	3	4	4	4	4	4	4	3	4	3	3	4	4	4	2	0	2	2	3	0	4
8	3/16～4/13：3rd line DOC+RAM 2course施行	開始日、終了日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量	10	7	7	6	8	10	10	10	8	9	7	9	10	10	10	2	8	8	9	4	8	8
9	5/18：効果判定にて両肺の小結節は増加・増大と両測胸水の増加がありPDと判断	診療日、判定手段、検査内容、判定内容	4	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	4	4	4	2	0	2	2	3	0	4
10	5/20：胸水コントロール目的に入院。	診療日、治療キー、治療内容	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	5/21：左癌性に対して胸水左胸腔ドレーン挿入	診療日、治療キー、治療内容	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
12	5/24：左胸膜癒着術(ユニタルク4g)を施行	診療日、治療キー、治療内容	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
13	5/27～：4th line EGFR-TKI rechallenge (Afatinib 20mg/day)開始	開始日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量	9	7	7	5	8	9	9	9	8	9	6	8	8	9	9	4	7	7	7	7	7	7
正解項目数の合計（＝構造化精度%）			100	67	72	77	90	94	96	96	69	86	70	86	86	86	92	35	49	62	60	49	50	75

図4．日本語継続追加学習モデルと構造化精度の詳細

5）構造化精度検証の自動化

上記1）の評価方式を用いて LLM の構造化精度を判定するのに人手で行って来たが、これをプログラムにより自動判定するアプリケーションの開発に着手している。開発は、以下のステップで進める予定であり、①のステップを完了している。

①ステップ 1：上記1）の方式に特化した辞書構造と論理チェックをプログラムで実現

②ステップ 2：LLM の構造化を一定の形式に固定化する方式の実現

③ステップ 3：今後学習予定の大規模な LDI データに柔軟に対応できる 辞書構造と論理チェックを可能にする方式の実現

考察および今後の課題

本研究の初期段階では、現行の法制度下において医療分野での LLM 開発および活用に伴う課題と技術的可能性を整理した。Llama3.3-Swallow-70B モデルを用い、千年カルテ由来の経過記録から初期学習モデルを構築。構造化データ抽出において、日時や治療歴、判定、誤記、Stage 分類、多言語対応といった項目を対象に新たな評価指標を提案し、実証を進めた。

Meta 社の Llama モデルをベースに量子化処理を施した結果、5〜6 ビットが精度と計算資源のバランスに優れていた。また、プロンプト表記との組み合わせ次第で量子化後の精度が変動するため、詳細な設計が精度維持に不可欠であることも明らかになった。

英語モデルの日本語応用に関しては、Llama3.3-Swallow-70B および Llama3-Preferred-MedSwallow-70B の検証結果から、日本語による継続学習は事象把握の曖昧化を招く傾向があり、とくに「年」の省略表現によってタイムラインの混乱が起こることが示された。これは Meta 社の多言語モデルにも共通する現象で、日本語の文法構造に起因する根本的な課題である可能性がある。

構造化精度検証の自動化では、辞書構造・論理検証機能を備えた評価ツールの開発を進めており、LDI の大規模データにも対応できる基盤を構築中である。今後は医療用 LLM の実運用を見据え、検証自動化の高度化が不可欠となる。

まとめ

英語で事前学習された LLM を日本語に適用する場合、精度の低下が見られるが、これは日本語構文の特性や非明示的な時系列表現が要因である。これに対して、本研究では新たなファインチューニング手法を導入し、日本語指示への応答精度を大幅に向上させることに成功した。

その手法は、LMSYS-Chat-1M の対話履歴を翻訳し、Llama 3.1 405B Instruct を用いて日本語の応答文を自動生成するもの。続いて、Llama 3.1 70B モデルによるスコアリング評価により最良の応答を選別する工程を組み込んだ。加えて、重複や冗長性のある指示文・応答文をフィルタリングし、学習データ全体の品質を高めた。

この一連の工程により、Llama3.3-Swallow-70B においても日本語に特化したファインチューニングが可能であることが示され、医療領域での日本語 LLM 実装に向けた重要な成果を得た。

今後は、LLM の日本語継続学習時の性能劣化を抑制しつつ、多言語モデルの相互運用性を確保する設計原則の確立が求められる。本研究の成果は、日本語 LLM の基盤技術として国内外の医療 AI 研究にも貢献しうる。