

満田の非定型精神病に対する現代的解釈 ——非定型精神病と自己免疫性脳炎の類似性について——

岡山 達志^{1,2)}，菊山 裕貴^{1,2)}，金沢 徹文^{1,2)}，橋口 康之³⁾，
桂 良輔¹⁾，木下 真也¹⁾，米田 博^{1,2)}

かつて満田は急性一過性に情動障害や活発な病的体験を伴った錯乱や昏迷状態、意識変容状態など多彩な症状を示し、時には死に至ることもある、典型的な統合失調症とは異なる症状や経過をたどる非定型群を見出した。それら患者群を典型的な統合失調症の症状を示す定型群と比較し、定型群の家族内負因としては統合失調症がみられるのに対し、非定型群では非定型のほか、躁うつ病とてんかんがみられるが、定型はほとんどみられないことから、定型群と非定型群は遺伝学的に異種の疾患であることを示し、非定型群を統合失調症から分離した。そして、新たな疾患概念として非定型精神病を提唱した。満田の見出した非定型精神病は、現代の知見に照らし合わせると、自己免疫疾患であるSLEの中樞神経症状であるCNSループスあるいは抗NMDA受容体抗体脳炎に類似する。満田の非定型精神病とは何らかの自己免疫性脳炎だったのではなかろうか。非定型精神病にてんかんの要素が含まれる理由について長らく解明されてこなかったが、脳炎であればてんかん発作や脳波異常が出現することもあり、脳の広範囲に炎症が及ぶ場合には多彩な精神症状や意識障害が起こりうるし、時に死に至ることもある。自己免疫疾患は6番染色体MHC領域上のHLA遺伝子型が関与するが、これまでにわれわれは非定型精神病的GWASを行い、MHC領域への関与を見出している。SLEは女性に多く、白人に少ない疾患であるが、これはHLA遺伝子型は人種差が大きくSLEがかかわるHLA型が白人に少ないためである。満田の非定型精神病はDSM-5では主に短期精神病性障害や急性一過性精神病性障害と診断され、これらは女性や発展途上国に多いことが知られている。これは発展途上国には白人が少ないためと考えれば説明が付き、短期精神病性障害や急性一過性精神病性障害もやはり自己免疫性脳炎の一種である可能性が考えられる。

<索引用語：非定型精神病，短期精神病性障害，統合失調症様障害，自己免疫性脳炎，MHC>

はじめに

かつて満田は非定型精神病の概念を提唱し、以下のように記載した^{22,23)}。「定型群(精神分裂病の中核群)は誘因に乏しく、緩徐に発症し、症状は単調で、変化に乏しく、情意の鈍麻が中心で、慢性に経過し、多かれ少なかれ人格の変化を残す。遺伝様式は劣性で家族内変異に乏しいが、家族内負因としては精神分裂病がみられ(同型表現)、非定型精神病はみられない。これに対し、非定型精

神病は心因または身体因により、急性または亜急性に発症し、一過性、挿間性ないし周期性に経過し、予後は一般に良好である。症状は多彩で情動障害のほか活発な妄想、幻覚体験を伴った錯乱ないし夢幻様状態(意識変容)を示し、かつ症状の動きが激しく、変動しやすい。転帰は一般に良好で、人格の変化を来さず寛解する。遺伝様式は優性遺伝と劣性遺伝が同程度にみられ、家族内変異に関しては非定型精神病のほか、躁うつ病とてん

かんがみられるが統合失調症はほとんどみられない。したがってこれら両疾患は異種性の疾患である。」

本来、満田の記述した非定型精神病は上述したような特徴をもつ疾患であるが、以後、非定型精神病に対してさまざまな解釈がなされ、概念が拡散している。

この問題に関して、兼本は現在、非定型精神病と診断される患者群として以下の5群を挙げている¹¹⁾。

- ①双極性障害と統合失調症の両方の陽性症状を示す
- ②一過性・反復性の病態で完全寛解がある
- ③意識障害を思わせる横断像を呈する
- ④心因によって誘発されたかみえるイベントが少なからずある
- ⑤月経や妊娠・出産など性周期と関連する

また、兼本は1症例でこれら全ての特徴が満たされることは基本的にはなく、臨床像が異なる患者群が非定型精神病に混在すると指摘している¹¹⁾。

非定型精神病は統合失調感情障害と同一のものと誤解されることがあるが、満田は非定型精神病を単なる統合失調症と双極性障害の中間としたのではなく、他の内因性精神病と異なる遺伝学的特徴をもつ異種の疾患と位置付けている^{22,23)}。満田の提唱した非定型精神病はDSM-5にもしあてはめるのであれば、最も近い疾患は短期精神病性障害や統合失調症様障害、特にそのうち予後のよい特徴をもつ群であり、統合失調感情障害ではない。ICD-10においては急性一過性精神病性障害が非定型精神病類似の疾患となる²⁰⁾。

また、非定型精神病にてんかんがかかわるといふ部分に関してその時代背景がなせる誤りと考えられることがある。しかし、満田は詳細な臨床観察を積み重ねることによって上述のような一群を見出しており、このような症例群は実在したのである。過去には、てんかんは内因性精神病の一種とされていたが、そうした背景から満田は非定型精神病にてんかんの要素を組み入れたのではなく、てんかん発作を呈する家族歴が関与するとい

表1 非定型精神病と統合失調症の相違点

非定型精神病は統合失調症と比較して、
1. 発症年齢が遅い
2. 急性一過性に発症する
3. 多型性の症状を示すことがある
4. 意識障害を来すことがある
5. てんかん発作がみられることがある
6. 家系内集積性が高い
7. 予後は比較的良好で、寛解しやすい
8. 心因、または身体因が認められることが多い
これらは全て CNS ループスにもあてはまる。

う観察から得た事実を率直に記述したのであり、安易に間違いとすべきではないだろう。本稿では満田が見出した非定型精神病といわれる一群が何だったのか、今一度整理し、現代的な知見に照らし合わせて考えてみたい。

I. 非定型精神病と統合失調症の相違点 (非定型精神病と CNS ループスの類似点)

冒頭に紹介した非定型精神病に関する満田の記載から、統合失調症との差異を書き出すと表1に示した8項目が抽出される。これら非定型精神病の臨床的特徴は全て CNS ループス (central nervous system lupus) つまり、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) の中枢神経症状に類似する¹²⁾。

SLEは全身にわたり影響が及ぶ自己免疫疾患であり、症状のない期間をはさみながら再発、寛解を繰り返す。CNS ループスは思考障害、頭痛、錯乱、幻覚、妄想、抑うつ、見当識障害、てんかん発作など、表出症状が多彩なことが特徴である。SLEは臓器特異性がなく、自己抗体の種類も多いため、脳の広範な領域を障害し、多彩な症状を呈すると推察される¹⁾。

抗 *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体脳炎でも非定型精神病像がみられることがある²⁸⁾。抗 NMDA 受容体抗体脳炎の臨床症状は先行する発熱や感冒症状の後、数日後に急性に統合失調症様の精神症状、発熱、けいれん、不随意運動、中枢性低換気、意識障害が発症する。MRI 画

像所見，髄液所見に乏しく，症状は自然寛解が認められる²⁴⁾。Jonesらは統合失調症患者において抗NMDA受容体抗体だけでなく，ムスカリンM₁，M₂受容体，ドパミンD₂受容体，5-HT_{1A}受容体に対する自己抗体の発現量が多いことを指摘し，少なくとも現在統合失調症と診断されている患者の一部の症例においては自己免疫疾患類似の病態生理をもつ一群が存在するのではないかと推察している⁸⁾。

Steinerらは121名の統合失調症患者を対象に抗NMDA受容体抗体を測定したところ，9.9%が陽性（健常対照群は0.4%）となり，うち2名は抗NMDA受容体抗体脳炎へ診断が変更されたと報告している³⁰⁾。非定型精神病と診断されていたが抗NMDA受容体抗体脳炎だった症例も報告がある¹⁰⁾。

自己免疫疾患は女性に多いがこれは健常者において女性は男性よりもベースラインのIg量と感染時に増加するIg量がともに多く，健常男性では検出閾値以下である抗カルジオリピン抗体や抗dsDNA抗体が健常女性では検出されやすいことが関与している³²⁾。感染症や過労，月経周期などの身体因，ストレスなどの心因によって抗体産生能やサイトカイン放出能は影響を受けるため，これが自己免疫疾患の再発，再燃の誘因となっている。

II. 精神疾患および自己免疫疾患の遺伝子研究

統合失調症36,989名，健常対照群113,075名を対象とした大規模なゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）において，108の領域がgenome-wide significanceを超え，最も相関の高い一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）は6番染色体の主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex：MHC）領域にあるrs115329265であり，オッズ比は1.2と報告されている²⁷⁾。また，自閉症スペクトラム障害，注意欠如多動性障害（ADHD），双極性障害，大うつ病性障害，統合失調症のGWASのデータを解析すると，この5つ

の精神疾患に共通してかかわる遺伝子が15個あり，15個中4個の遺伝子がMHC領域に存在することが報告されている¹⁷⁾。つまり精神疾患に共通する候補遺伝子はMHC領域に特に集積して存在する。

自己免疫疾患はMHC領域に存在するHLA遺伝子がかかわることがよく知られている。日本人のSLE患者においてはHLA-DRB1の*08：02，*09：01，*15：01の3つの遺伝子型がかかわり，HLA-DRB1*08：02/*09：01の組み合わせはオッズ比4.05となる²⁹⁾。チェコ人のSLE患者においてはHLA-DQB1の*02：01，*04：02，*06：02の3つの遺伝子型がSLEにかかわり，HLA-DQB1*04：02をもつ場合にはオッズ比3.7である⁶⁾。このうち，HLA-DRB1*15：01とHLA-DQB1*06：02はナルコレプシーの発症にも強くかかわり，オッズ比は1,000以上とされている⁷⁾。

MHC領域のありふれた頻度で認められる遺伝子多型に関しては統合失調症への関与は確実にあるものの，自己免疫疾患やナルコレプシーでのオッズ比の方が高い。非定型精神病が統合失調症よりも家系内集積性が高い理由はこれにより説明ができるかもしれない。

非定型精神病はDSM-5では短期精神病性障害，統合失調症様障害にほぼ該当する疾患であることは先に述べたが，これらは症状の持続期間により分類されている。つまり，統合失調症類似の症状発症後1ヵ月未満で改善すれば短期精神病性障害，1ヵ月以上6ヵ月未満で改善すれば統合失調症様障害，6ヵ月以上改善しなければ統合失調症と診断される³⁾。短期精神病性障害や，統合失調症様障害は女性に多く，先進国よりも発展途上国に多い疾患であり，疫学的特徴が統合失調症とは異なる³⁾。そこから，短期精神病性障害と統合失調症様障害は，統合失調症とは持続期間が異なるだけではなく，病態生理が異なる異種の疾患であることが想定される。

SLEは自己免疫疾患であり女性に多く，白人に少なく，アジア人やアフリカ系アメリカ人に多い

ことが知られている。HLA 遺伝子型は人種差が大きく、SLE にかかわる HLA 遺伝子型の頻度が白人では低いと考えられている³¹⁾。

短期精神病性障害や、統合失調症様障害が SLE 類似の疾患だとしたら、女性に多い理由が説明可能となり、発展途上国に多いというよりは、発展途上国には白人が少ないためと考えれば整合性がある。

短期精神病性障害や、統合失調症様障害は、表出症状の持続期間が短くても治療により早期に改善したと判断される場合には統合失調症と診断されるが、実際には治療により改善したのではなく、改善する時期が来ただけかもしれない。統合失調症の GWAS において MHC 領域が関与を示すのは、そうした本来は短期精神病性障害や統合失調症様障害と診断されるべき一群が統合失調症に含まれてしまっているためである可能性も考えられる¹⁴⁾。

これまでにわれわれは非定型精神病の GWAS を行い、top hit の多型の 1 つである rs2736172 が MHC 領域に検出されており、非定型精神病においても MHC 領域が関与することを報告している⁹⁾。

Ⅲ. 非定型精神病の多発家系を対象とした全ゲノムシーケンズ解析

GWAS は effect size が小さい common-variant を同定するために有効だが、次世代シーケンサー (next-generation sequencer : NGS) を用いた全ゲノムシーケンズ解析 (whole-genome sequencing : WGS) や全エクソーム解析 (whole exome sequencing : WES) は effect size が大きい rare-variant の同定が可能となる¹⁹⁾。遺伝子変異には SNP だけでなく、挿入、欠失、逆位、コピー数多型 (copy number variant : CNV) などさまざまな変異が存在する。GWAS で検出できるのはありふれた頻度の SNP と大きな CNV のみだったが、WGS, WES により近年、疾病発症に直結しうる希少多型を同定することが可能となった。Ng らは原因不明のまれなメンデル遺伝病で

ある Miller syndrome の遺伝子解析に WES を行い、原因遺伝子を同定した²⁵⁾。この報告ではたった 4 人の患者の WES により原因遺伝子が同定されている。また、Lupski らは Charcot-Marie-Tooth 病の多発家系に WGS を行い、原因遺伝子の同定に成功している¹⁸⁾。

現在われわれは非定型精神病を多発する 3 家系に対する WGS と NGS による HLA 型タイピングを行っている。対象患者群は抗核抗体が陰性であり、蝶形紅斑や光線過敏症などの SLE 特有の症状もなく、SLE ではないことを確認している。投稿準備中であり、詳細はここではふれないが、非定型精神病と自己免疫疾患の類似性について興味深い結果が得られている。

Ⅳ. 非定型精神病と CNS ループスの相違点

本稿において非定型精神病と自己免疫疾患、特に SLE との類似性について述べたが、非定型精神病と SLE は同一ではなく、治療法も異なっている。非定型精神病像を呈する患者に対しては抗核抗体や血清補体価などの免疫学的検査を行い、蝶形紅斑や光線過敏症などの SLE に特有の症状の有無もチェックし、非定型精神病と SLE を鑑別する必要がある。血清補体価に関しては SLE では低下するが、非定型精神病では増加していることが多く、非定型精神病には免疫が関与するようだが、その方向性は SLE と同じではない。

HLA 型が関与する精神疾患としてはナルコレプシーがよく知られており、Tribbles homolog 2 に対する自己抗体が高いことが報告されているものの⁵⁾、ナルコレプシーを自己免疫疾患と位置付けるべきかどうかはいまだ結論は出ていない。ナルコレプシーの分野での今後の新たな知見が非定型精神病と自己免疫疾患の関係性について何らかの示唆を与えてくれるかもしれない。

Ⅴ. 将来的な精神疾患の分類について

従来、統合失調症と双極性障害は異種の疾患と位置付けられてきたが、近年の GWAS の結果から遺伝学的には両者は異種の疾患とは言いがた

く、むしろ遺伝学的にかなり近縁の疾患であることが示された²⁶⁾。以後、さまざまな精神疾患に対するGWASが行われ、自閉症、ADHD、統合失調症、双極性障害、うつ病の5疾患のGWASデータを比較すると5疾患ともに共通して関与する15の遺伝子が報告されている¹⁷⁾。また、精神疾患はGWASで解析しているようなありふれた頻度のSNPだけでなく、頻度はまれだが、疾患寄与率の高い大きなCNVも関与している。特に知的障害、自閉症、統合失調症にはNMDA受容体関連遺伝子のCNVが共通してかかわることが知られている¹⁶⁾。これらのことから知的障害を含む神経発達障害と内因性精神疾患を一連のスペクトラムとして捉えようとする考え方が提唱されている^{2,13,15)}。

臨床的に統合失調症と自閉症、あるいは双極性障害とADHDなど複数のカテゴリーにわたる症状を持ち合わせる患者に対して従来は「どちらなのか」鑑別しなければならないとされてきた。見た目(表出症状)は似ていても、イルカ(哺乳類)と魚(魚類)ほどに遺伝学的に異なるのであれば異種であり鑑別を要するだろう。しかし、過去に想定されていたほどには精神疾患に遺伝学的差はないのであれば異種の疾患であるという前提が崩

れ、鑑別するのではなく、遺伝学的にどの程度の重症度であり、どの程度の症状をもつのかをスペクトラム的に捉える診断方法に変化していくと考えられる。

図1にそのような考え方に基づいた精神疾患のスペクトラムを示す。縦軸に遺伝学的重症度⁴⁾、横軸に発達障害の程度を表している。この図を使うことにより、個々の患者に対して従来のカテゴリーのどれか1つに無理にあてはめようとするのではなく、この2次元平面の中のおよそどの位置に相当する患者なのかと考える診断方法が可能となる。

ただし、図1には非定型精神病は含まれていない。現在のところ、われわれは非定型精神病は他の内因性精神病とは遺伝学的に異なる異種の疾患であるとして研究を進めているが、やはり非定型精神病と他の内因性精神病との中間に位置する疾患群の存在も想定され、将来的に非定型精神病はもう一度精神疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある。ただし、その際に自己免疫疾患的な炎症反応の関与の程度というスペクトラム内の新たな軸を追加することができるのではないかと期待している(図2)。

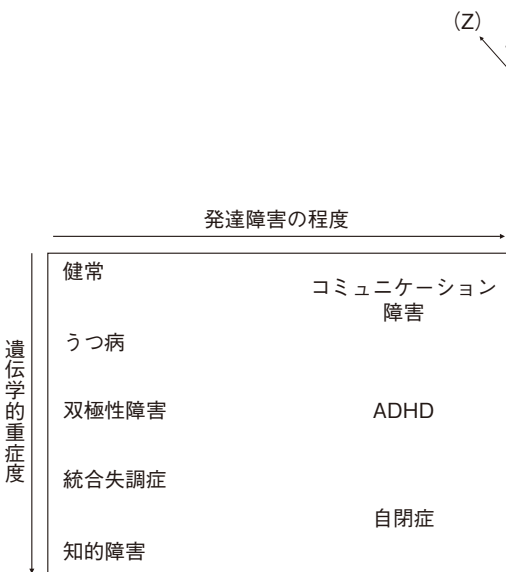


図1 精神疾患のスペクトラム

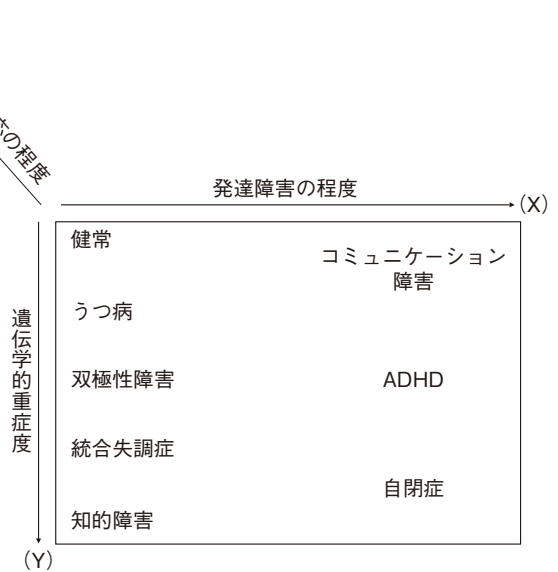


図2 将来的な精神疾患のスペクトラム

おわりに

精神疾患から器質性精神疾患と症状性精神疾患(自己免疫性脳炎を含む)を十分に除き, 現段階での医療では原因が不明なものの, 何らかの生物学的要因が想定される精神疾患が内因性精神病である. 内因性精神病的生物学的要因が解明され, 全ての内因性精神病が器質性精神疾患あるいは症状性精神疾患に格上げされる日を迎えるために, ある特定の特徴をもつ精神疾患の一群を抽出し, 他の疾患との差異について遺伝学的に考察する満田の非定型精神病という手法^{21~23)}は有用だったと考えている.

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反はない.

文 献

- 1) Ackerman, L. S. : Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol*, 142 ; 371-376, 2006
- 2) Adam, D. : Mental health : On the spectrum. *Nature*, 496 ; 416-418, 2013
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2013 (日本精神神経学会 日本語版用語監修, 高橋三郎, 大野 裕監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2014)
- 4) Craddock, N., Owen, M. J. : The Kraepelinian dichotomy-going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry*, 196 ; 92-95, 2010
- 5) Cvetkovic-Lopes, V., Bayer, L., Dorsaz, S., et al. : Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest*, 120 ; 713-719, 2010
- 6) Fojtikova, M., Novota, P., Cejkova, P., et al. : HLA class II, MICA and PRL gene polymorphisms : the common contribution to the systemic lupus erythematosus development in Czech population. *Rheumatol Int*, 31 ; 1195-1201, 2011
- 7) Hor, H., Kutalik, Z., Dauvilliers, Y., et al. : Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet*, 42 ; 786-789, 2010
- 8) Jones, A. L., Mowry, B. J., Pender, M. P., et al. : Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia : do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunol Cell Biol*, 83 ; 9-17, 2005
- 9) Kanazawa, T., Ikeda, M., Glatt, S. J., et al. : Genome-wide association study of atypical psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 162B ; 679-686, 2013
- 10) 神林 崇, 筒井 幸, 田中恵子ほか : 自己免疫性脳炎の最近の知見 精神科における anti-NMDAR 脳炎 悪性緊張病と非定型精神病と電気治療. *臨床神経学*, 54 ; 1103-1106, 2014
- 11) 兼本浩祐, 加藤悦史, 大島智弘 : 非定型精神病的疫学 周期性精神病を中心に. *最新精神医学*, 18 ; 325-328, 2013
- 12) 菊山裕貴, 川茂聖哉, 堤 淳ほか : 統合失調症と非定型精神病的病態生理の差異に関する仮説. *精神科治療学*, 25 ; 1233-1239, 2010
- 13) 菊山裕貴 : 統合失調症と躁うつ病, 再発性うつ病は同じ病気?—スペクトラムか違う病気か, それとも…—. *日本外来臨床精神医学*, 10 ; 136-168, 2012
- 14) 菊山裕貴, 金沢徹文, 樽谷精一郎ほか : 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病的障害群 非定型精神病 (短期精神病的障害, 統合失調症様障害) および統合失調感情障害. *精神科治療学*, 30 ; 47-50, 2015
- 15) 菊山裕貴, 金沢徹文, 樽谷精一郎ほか : 単一精神病論. *Brain and Nerve*, 69 ; 657-664, 2017
- 16) Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., et al. : De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 17 ; 142-153, 2012
- 17) Lotan, A., Fencikova, M., Bralten, J., et al. : Neuroinformatic analyses of common and distinct genetic components associated with major neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci*, 8 ; 331, 2014
- 18) Lupski, J. R., Reid, J. G., Gonzaga-Jauregui, C., et al. : Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med*, 362 ; 1181-1191, 2010
- 19) Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., et al. : Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461 ; 747-753, 2009
- 20) Marneros, A., Pillmann, F. (米田 博監訳, 大阪医科大学総合医学講座神経精神医学教室訳) : 急性一過性精神病. アルタ出版, 東京, 2012
- 21) Mitsuda, H. : Clinical genetics in psychiatry :

Problems in nosological classification. Igaku-shoin, Tokyo, 1967

22) 満田久敏：精神分裂病の遺伝臨床的研究. 精神経誌, 46 ; 298-362, 1942

23) 満田久敏：内因性精神病の遺伝臨床的研究. 精神経誌, 55 ; 195-216, 1954

24) 長山成美, 田中恵子：抗NMDA受容体抗体関連脳炎. Brain and Nerve, 68 ; 1001-1009, 2016

25) Ng, S. B., Buckingham, K. J., Lee, C., et al. : Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. Nat Genet. 42 ; 30-35, 2010

26) Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., et al. : Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature, 460 ; 748-752, 2009

27) Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., et al. : Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature, 511 ; 421-427, 2014

28) Sansing, L. H., Tuzun, E., Ko, M. W., et al. : A patient with encephalitis associated with NMDA receptor

antibodies. Nat Clin Pract Neurol, 3 ; 291-296, 2007

29) Shimane, K., Kochi, Y., Suzuki, A., et al. : An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population : effects of *09 : 01 allele on disease phenotypes. Rheumatology (Oxford), 52 ; 1172-1182, 2013

30) Steiner, J., Walter, M., Glanz, W., et al. : Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia : specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. JAMA Psychiatry, 70 ; 271-278, 2013

31) Tsuchiya, N. : Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan : a role for HLA-DRB1*09 : 01 haplotype. Clin Exp Nephrol, 17 ; 628-630, 2013

32) Verthelyi, D. : Sex hormones as immunomodulators in health and disease. Int Immunopharmacol, 1 ; 983-993, 2001

Contemporary Interpretation of Atypical Psychosis (Mitsuda Psychosis)
—Similarity between Atypical Psychosis and Autoimmune Encephalitis—

Tatsushi OKAYAMA^{1,2)}, Hiroki KIKUYAMA^{1,2)}, Tetsufumi KANAZAWA^{1,2)}, Hiroyuki HASHIGUCHI³⁾,
Ryosuke KATSURA¹⁾, Shinya KINOSHITA¹⁾, Hiroshi YONEDA¹⁾

1) *Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical College*

2) *Osaka Psychiatric institute, Shin-Abuyama Hospital*

3) *Department of Biology, Osaka Medical College*

In the 1940's, Mitsuda identified a clinical patient group with the features of acute onset, hallucination, and/or mood disturbance in the acute phase. Patients with this type of disorder worsen periodically, but they can lead a normal life after such periods of short-duration exacerbation, and may often exhibit memory disturbance regarding the duration (Mitsuda, 1942). Compared with typical schizophrenia, the course and outcome are different in these atypical cases. In addition, epidemiological genetic studies found that typical schizophrenia and atypical cases showed different clinical outcomes even in the same families ; therefore, he proposed the clinical concept of “atypical psychosis” or “Mitsuda psychosis”, consisting of these atypical features.

Using modern medical knowledge, similarities of clinical features between atypical psychosis and autoimmune diseases, such as CNS lupus derived from SLE or anti-NMDA receptor encephalitis, can be identified. The atypical psychosis proposed by Mitsuda can be partly explained by an autoimmune mechanism. If it is a clinical group based on encephalitis, epileptic discharge or abnormalities in EEG can easily be observed, and various psychotic symptoms or consciousness disturbance can also be seen if an inflammatory response is widespread in the brain.

While autoimmune disease is related to the MHC genetic region on Chromosome 6, our group identified high susceptibility related to the MHC region on GWAS analysis for atypical psychosis. It has been reported that SLE is frequently seen in females and non-Caucasians because the susceptible HLA type for SLE is frequent in them. Mitsuda's atypical psychosis is diagnosed as “brief psychotic disorder (298.8)” or “schizophreniform disorder (295.40)” according to DSM-5, and these disorders are known to be seen more frequently in females or in developing countries. If the reason is partly based on the low prevalence of Caucasians in these countries, it may be possible to consider that a certain number of people suffering from these acute mental disorders have a similar etiology involving autoimmune encephalitis.

<Authors' abstract>

<Keywords : atypical psychosis, brief psychotic disorder, schizophreniform disorder, autoimmune encephalitis, MHC>