

## 症例報告

## 後方優位の白質脳症を呈し、葉酸をふくむビタミン投与が著効した メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の1例

田村 麻子<sup>1)\*</sup> 佐々木良元<sup>1)</sup> 賀川 賢<sup>1)</sup>  
中谷 中<sup>2)</sup> 小坂 仁<sup>3)</sup> 富本 秀和<sup>1)</sup>

要旨：症例は35歳女性である。亜急性に知的機能低下が進行し、血漿総ホモシステイン (tHcy) 上昇、葉酸低下、MRI FLAIR画像で後方優位の白質、両側錐体路に高信号をみとめた。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (metylenetetrahydrofolate reductase; MTHFR) 欠損症をうたがひ、葉酸、ビタミンB<sub>12</sub>、B<sub>6</sub>を投与し、臨床症状、tHcy値、画像所見が改善した。MTHFR活性測定の結果、いちじるしい酵素活性の低下をみとめ、遺伝子解析の結果、二つの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) をホモ接合性に有していることが原因と考えられた。  
(臨床神経 2014;54:200-206)

Key words：メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症、ホモシステイン、葉酸、白質脳症、SNP (single nucleotide polymorphism)

## はじめに

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (metylenetetrahydrofolate reductase; MTHFR) 欠損症は、重度の高ホモシステイン (Hcy)血症を呈し、知的障害、運動障害を生じる<sup>1)</sup>。一方、MTHFR遺伝子多型では、軽度の高Hcy血症を呈し、冠動脈疾患や脳血管障害の危険因子となる<sup>2)</sup>。今回、ビタミン投与が著効したMTHFR欠損症の1例を経験した。白質脳症の原因は多彩で診断に難渋することが多いが、後方優位の白質病変が診断の手がかりになると考え報告する。

## 症 例

症例：35歳、女性

主訴：知的機能低下、頭痛

既往歴：副鼻腔炎、両側感音性難聴。

家族歴：祖父同士が異父兄弟。父方の祖母が認知症で、母方の祖父に高血圧と脳梗塞、母方の祖母に高血圧、曾祖母と母に頭痛あり。

生活歴：偏食や、薬剤内服なし。

現病歴：出生時に異常なく、生後4日目にチアノーゼが出現し、約20日間、入院した。その後の発育に異常なく、成績、運動は中位だった。17歳時に全身痙攣をみとめたため近医

神経内科を受診し、知的機能低下、手の巧緻運動障害、脳波で高振幅徐波、頭部CTで脳萎縮を指摘されたが詳細は不明で、治療はおこなわれなかった。高校卒業後、工場や飲食店に勤めたが、34歳時に職場の人間関係が原因で退職した。2009年12月上旬(35歳)から日に数回、気が遠くなる感じがしたため、同月中旬、当科を受診した。mini mental state examination (MMSE) 24点で、日常生活は自立していた。2010年2月中旬から、意欲が低下し、服の着方や鍵のかけ方がわからず、時計も読めず、料理もできなくなった。3月上旬に受診した際、指示動作が困難で、MMSE 18点とさらに悪化し、日常生活に支障をきたすようになった。3月中旬、未明、激しい後頭部痛を訴え入院した。

入院時現症：血圧 209/123 mmHg、心肺腹部には異常なかった。神経学的所見では、意識清明、MMSE 16点。Frontal Assessment Battery (FAB) 7点、計算、書字、立方体模写や時計描画ができず、着衣失行をみとめた。指示が伝わらず対座法での視野評価はできなかったが、視力・視野障害の訴えはなかった。四肢に筋力低下や失調はなく、腱反射は亢進し、両側病的反射陽性であった。歩行時、歩隔は広くすり足で、つき足歩行は不可能、Romberg徴候は陰性であった。脳神経、感覚、自律神経に異常なかった。

検査所見：血液検査では、WBC 12,130/mm<sup>3</sup>、RBC 500 × 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>、Hb 15.5 g/dlで、巨赤芽球はみとめなかった。一般生化学、内分泌、免疫学的検査に異常なく、ピリドキサル

\*Corresponding author: 三重大学神経内科〔〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地〕

<sup>1)</sup> 三重大学神経内科

<sup>2)</sup> 三重大学オーダーマイド医療部

<sup>3)</sup> 神奈川県立こども医療センター神経内科

(受付日：2013年4月19日)

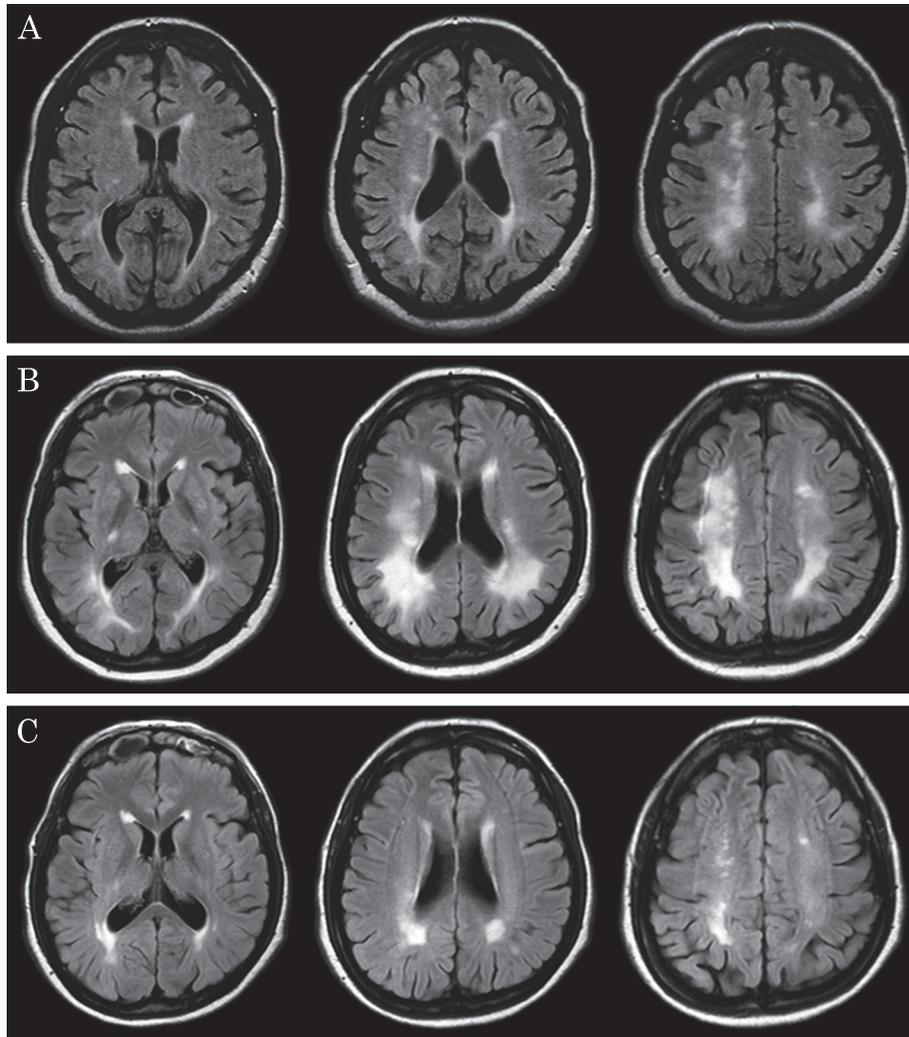


Fig. 1 Brain MRI.

FLAIR MRI (Axial, 1 T; TR 7,500 msec, TE 110 msec) performed 3 months before admission shows hyperintensity in periventricular and deep white matter (A). FLAIR MRI (Axial, 3 T; TR, 11,000 msec, TE 125 msec) performed on admission, shows deterioration of leukoencephalopathy with posterior predominance and hyperintensity in the bilateral pyramidal tracts (B). After 3 months of therapy with folic acid, vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, FLAIR MRI showed resolution of the hyperintense lesions (C).

5.6 ng/ml (基準値: 4.0~19.0), ビタミン B<sub>12</sub> 168 pg/ml (基準値: 180~914) と軽度低下, 葉酸 1.1 ng/ml (基準値: 3.0 以上) と低下していた. アミノ酸分析では, 血漿総ホモシステイン (tHcy) 215.0 nmol/ml (基準値: 3.7~13.5 nmol/ml), 血漿ホモシステイン 28.6 nmol/ml (基準値: 測定感度以下), 尿中ホモシステイン 446.6 μmol/日 (基準値: 測定感度以下) と上昇, 血漿メチオニン (Met) 7.9 nmol/ml (基準値: 18.9~40.5 nmol/ml) と低下していた. 白血球中ガラクトセレブロシダーゼ, 白血球中アリルスルファターゼ A, 極長鎖脂肪酸はいずれも異常なかった. 初診時(2009年12月)の脳波では, 基礎律動は 8 Hz で両側側頭後頭部に棘波をみとめ, 入院時(2010年3月)は, 8~11 Hz の α 波をみとめたものの非律動的で, てんかん波はみとめなかった. 髄液検査, 神経伝導検査に異常なかった. 2009年12月に前医で施行された頭部

MRI T<sub>2</sub> 強調画像および FLAIR 画像では, 脳室周囲白質に高信号域をみとめ (Fig. 1A), 入院時には高信号域は深部白質まで拡がり, とくに, 側脳室後角周囲で顕著であった. また, 両側錐体路にも高信号域をみとめた (Fig. 1B). 同部位は拡散強調画像 (DWI) で等信号, apparent diffusion coefficient (ADC) map では高信号を呈した. 脳血流シンチグラフィ (SPECT) では, 広汎に大脳の集積低下をみとめた (Fig. 2).

#### 入院後経過

入院当日朝, 硝酸イソソルビド徐放剤を貼付し, 同日昼には血圧 138/108 mmHg まで低下した. 夕には頭痛は改善し, マニジピン塩酸塩 20 mg の投与を開始した. 23 時, 拍動性の右後頭部痛, 吐き気のみとめ, ロキソプロフェンナトリウ

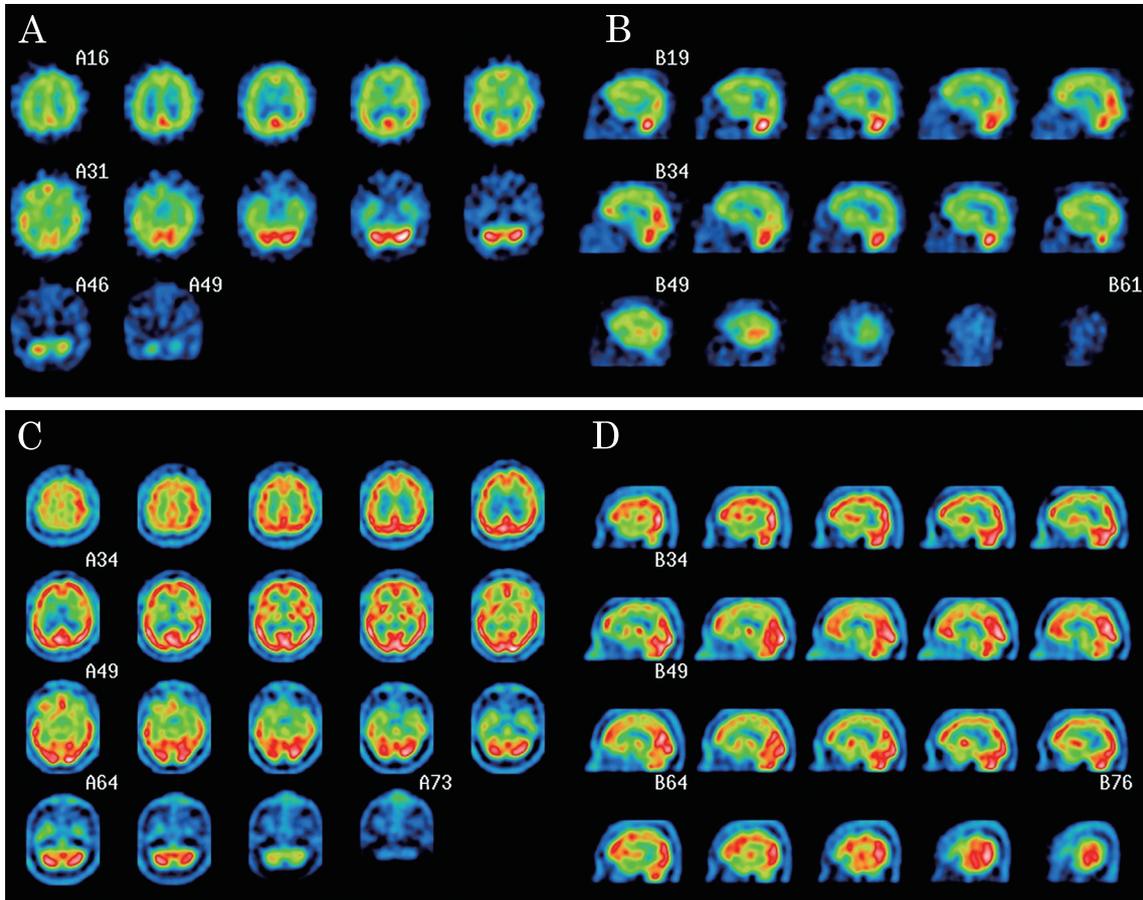


Fig. 2 SPECT.

Tc-99m ECD SPECT (A, C; axial view, B, D; sagittal view) performed on admission (A, B) showed diffuse decrease of cerebral blood flow. After 2 years of therapy with folic acid, cerebral blood flow increased significantly (C, D).

ム水和物, ドンペリドンを使用し, 翌朝には, これらの症状は消失した. 以後, 血圧は概ね 140/90 mmHg 以下と安定していた. 入院 14 日目に退院したが, この時点では, 知的機能の改善はみとめなかった. tHcy 上昇, Met 低下, 葉酸低下をみとめたことから MTHFR 欠損症をうたがいが, 退院翌日から, フォリアミン 15 mg/日, メコバラミン 1,500  $\mu$ g/日, ピリドキサル 30 mg/日の投与を開始したところ, 投与約 1 週間後から時計が読め, 着替えができるようになり, 3 週間後には MMSE 27 点, FAB 17 点まで改善, 歩行は正常, つぎ足歩行も可能になった. 3 ヶ月後には MMSE 29 点, 立方体模写も可能で, 日常生活に支障のない状態まで改善したが, 腱反射亢進, 病的反射陽性は残存していた (Fig. 3). 血液検査では tHcy 118.2 nmol/ml まで低下, 葉酸  $\geq$  20.0 ng/ml と上昇し, 脳波では基礎律動 10~11 Hz の  $\alpha$  波が連続して規則的に出現し, 頭部 MRI FLAIR 画像では白質および錐体路の高信号域が改善した (Fig. 1C). 治療開始 2 年後におこなった SPECT では集積低下が改善した. 皮膚線維芽細胞を培養し MTHFR 活性を測定した結果, MTHFR 活性 1.07 nmol/h/mg protein (正常コントロール平均の 4.2%) といちじるしく低

下し, MTHFR 欠損症の診断が確定した.

本人の代諾者である母親の同意をえた上で MTHFR 遺伝子解析をおこなった結果, 2 つの一遺伝子多型 (SNP) c.677C>T (p.Ala222Val), c.685A>C (p.Ile225Leu) をいずれもホモ接合性に有していた. なお, 本遺伝子解析結果を公表するにあたり, 三重大学医学部倫理委員会での承認をえた.

## 考 察

Hcy は Met 代謝の中間代謝物として生成されるアミノ酸で, その代謝には, 硫黄転移経路と, 再メチル化経路がある (Fig. 4). 古典的なホモシスチン尿症は硫黄転移経路の障害, シスタチオン  $\beta$  合成酵素 (CBS) の欠乏による. 再メチル化障害には, 葉酸の先天性代謝異常である MTHFR 欠損症やビタミン B<sub>12</sub> の先天性代謝異常がふくまれる (Table 1)<sup>1)3)~7)</sup>.

これら遺伝的酵素欠損症は, 重度高 Hcy 血症をもたらすまれな疾患である. 一方, 軽度高 Hcy 血症は冠動脈疾患や脳血管障害の独立した危険因子で, MTHFR 遺伝子多型 c.677C>T (p.Ala222Val) がその原因として知られている<sup>1)2)</sup>.

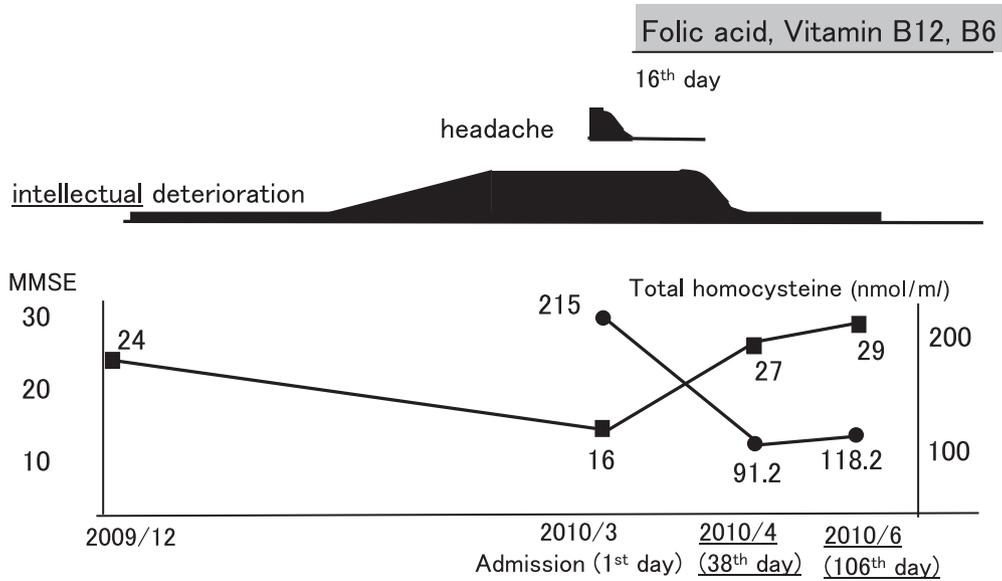


Fig. 3 Clinical course of the patient.

■ MMSE score. ● Total homocysteine. The patient was admitted with subacute intellectual deterioration. Treatment with folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and B<sub>6</sub> made significant improvement of her symptoms and reduction in the total homocysteine level. MMSE: mini mental state examination.

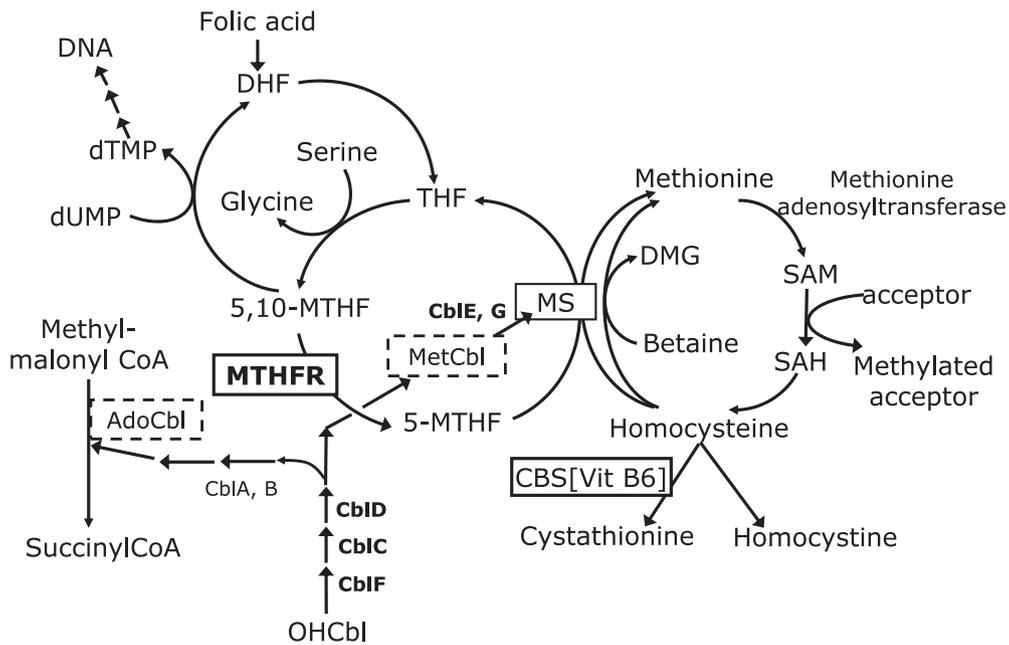


Fig. 4 An overview of intracellular cobalamin and folate metabolism.

MS, methionine synthase; AdoCbl, adenosylcobalamin; Met Cbl, methylcobalamin; Cbl, cobalamin; OHCbl, hydroxocobalamin; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; 5,10-MTHF, 5,10-methylenetetrahydrofolate; 5-MTHF, 5-methyltetrahydrofolate; THF, tetrahydrofolate; DHF, dihydrofolate; dUMP, deoxyuridine monophosphate; dTMP, deoxythymidine monophosphate; DMG, dimethylglycine; SAM, S-adenosyl methionine; SAH, S-adenosyl homocysteine; CBS, cystathionine beta-synthase; CoA, coenzyme A.

Table 1 Usual findings in remethylation defects.

	CBS deficiency	MTHFR deficiency	CblC,D,F	CblE,G	folate deficiency	cbl deficiency
Homocysteine	↑ ↑	↑ ↑	↑	↑	↑	↑
Methionine	↑	↓ ~ Normal	↓	↓	↓ ~ Normal	↓ ~ Normal
Methylmalonic Acid	-	-	+	-	-	+
Megaloblastic Anemia	-	-	+	+	+	+
Folate	Normal	↓	Normal	Normal	↓	Normal
Cbl	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↓

Table 2 Clinical and neuroradiologic findings in the 9 patients with MTHFR deficiency.

	Age	Sex	Age of onset	Clinical presentation	Homocysteine (nmol/ml, <15) before → after treatment	Distribution of leukoencephalopathy	MRI finding after treatment
Takenaka 1993 <sup>21)</sup>	15Yr	M	15Yr	Mental deterioration Gait disturbance	20.8 μmol/l free Homocysteine → not detected**	Posterior	NA
Walk 1994 <sup>13)</sup>	21Yr	F	12Yr	Cognitive deficit Ataxia, Seizure Paraparesis	17.1 μmol/l free Homocysteine → 1 μmol/l free Homocysteine**	Posterior	NA
Hamano 1996 <sup>14)</sup>	22Yr	M	19Yr	Mental deterioration Ataxia, Seizure Spastic paraplegia	188.5 → 45*	Posterior	Not changed
Tallur 2005 <sup>15)</sup>	15Yr	F	13Yr	Cognitive deficit Seizure Spastic gait	150* → 100*	Posterior	Resolved
◇	13Yr	M	13Yr	Slow development Learning disability Spastic quadriplegia	200* → 110*	Posterior	Resolved
Bishop 2008 <sup>6)</sup>	10Yr	F	10Yr	Mental status changes ataxia, dysarthria tremor	211 → 100	Posterior	NA
Michot 2008 <sup>22)</sup>	56Yr	F	56Yr	Mental deterioration Gait disturbance	170 → < 20	Posterior	Resolved
Arai 2011 <sup>23)</sup>	20Yr	M	19Yr	Seizure Polyneuropathy	219.7 → 100.8	Posterior	Resolved
Present case 2013	35Yr	F	35Yr	Mental deterioration Gait disturbance	215 → 91.2	Posterior	Resolved

Review of published cases and our case. NA, not available. \*, calculated by figure. \*\*, normal range < 5 μmol/l.

この多型は common mutation であり, 日本人の T アレル頻度 0.38 で, 野生型に対し本遺伝子多型をホモ接合性に有するばあいの酵素活性は約 30%, ヘテロ接合性では 65% に低下する<sup>8)9)</sup>.

MTHFR 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとり, 50 以上の遺伝子変異が報告されている. 発症時期や疾患の重症度は酵素欠損の程度と相関し, 酵素活性が正常の 10% 以下の重度 MTHFR 欠損症は生下時に発症し, 哺乳不良, 無呼吸, 痙攣などを呈し, 急速に悪化して死亡する. 幼少時発症例は, 精神発達遅延, 歩行障害などの神経症状を呈する. 一方, 10 歳以降の発症では, 酵素活性は正常の 10~20% で, 運動障害, 知的障害, てんかん, 頭痛, 精神症状などをみとめる. 多くは乳幼児期に発症例し, 成人発症例の報告は少ない<sup>1)4)10)</sup>. MTHFR 欠損症における画像所見は発症年齢によってことなり, 乳児期発症例では, 脳萎縮, 小頭症, 水頭症, 大脳白質

の髄鞘形成不全を, それ以降では大脳白質の脱髄性病変をみとめる<sup>11)~15)</sup>. いずれも治療には, 葉酸, ビタミン B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ペタインがもちいられる<sup>4)7)</sup>.

髄鞘形成不全や脱髄の発現機序について, 葉酸やビタミン B<sub>12</sub> の代謝と関係する, S-アデノシルメチオニン (SAM) の関与が指摘されている<sup>12)16)~18)</sup>. SAM は脂質, タンパク質, DNA などの生合成, 代謝におけるメチル基供給体であり, ミエリンの主成分であるホスファチジルコリンを合成する際にも作用する<sup>18)~20)</sup>. Surtees らは, MTHFR 欠損症をふくむ再メチル化障害 3 例において, 髄液中の SAM 低下が脱髄の原因であり, 治療後に増加した SAM が, 髄鞘再形成に関与している, と報告している<sup>12)</sup>. 既報告のうち, 乳児期発症例を除いた MTHFR 欠損症で白質病変の記載があるものが 8 例, 自験例をふくむ 9 例全例で白質病変は後方優位にみとめ

た。浜野<sup>14)</sup>の1例を除く8例では治療にて症状は改善し、tHcy, ホモシスチンは低下した(Table 2)。また、8例のうち、治療後の画像所見の記載のある5例で白質病変の改善もみとめ、髄鞘再形成を反映していると考えられた<sup>6)13)~15)21)~23)</sup>。

SNP データベース, dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) や Ensembl (<http://www.ensembl.org/>) によると, c.685A>G (p.Ile225Val) の報告はあるが, 本例でみとめた c.685A>C (p.Ile225Leu) の報告はない。また, ヨーロッパ人における G アレル頻度 0.001 で, 日本人では 178 アレルすべて A であった。この部位は他の種とのアライメントがあり保存されており, 3 次元構造上, 非極性のイソロイシンとアラニンが相対し, イソロイシンがロイシンに変化しても, 極性の変化も側鎖のボリュウムの変化も少ないため構造変化は少ないと予測される。c.677C>T と同様, c.685A>C においても軽度の酵素活性低下を生じる可能性があり, これら二つが存在した結果, 酵素活性がいちじるしく低下し MTHFR 欠損症を発症したと考えられた。

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) も後方優位の白質病変を呈する疾患として知られているが, PRES では, 数時間以内に急激に症状が悪化し, 治療後, 数日以内に軽快することが多く, 大脳皮質および皮質下白質を中心に病変をみとめるとされている<sup>24)~27)</sup>。本例は亜急性に発症し, 降圧療法では症状が改善せずビタミン投与にて改善がみられたこと, 病変は側脳室周囲から深部白質中心であったこと, さらに, 症状増悪前の 2009 年 12 月の時点ですでに白質病変をみとめていたことなどから, PRES とは臨床像がことなる。なお, PRES<sup>26)27)</sup>, 脱髄性疾患<sup>28)</sup> のいずれも, MRI で DWI 等信号, ADC map 高信号を呈しうることから, これらの信号パターンで区別することは困難である。

MTHFR 欠損症はビタミン投与にて症状が劇的に改善する可能性があるため, 後方優位の白質病変をみたばあい, 本疾患を考慮し, 診断, 治療につなげていくことが重要である。

本論文の要旨は, 第 127 回日本神経学会東海・北陸地方会(平成 22 年 6 月 26 日, 名古屋)で報告した。

謝辞: MTHFR 酵素活性を測定いただいた, University children's Hospital Zürich Prof. Dr. med. Matthias Baumgartner, Prof. Brain Fowler に深謝いたします。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) 長谷 豊. アミノ酸 硫黄転移異常 含硫アミノ酸代謝異常. 日本臨牀別冊先天代謝異常症候群 (上) 1998;205-218.
- 2) 橋本隆男, 篠原佳彦, 長谷川弘. ホモシスチン代謝. 薬雑 2007;127:1579-1592.
- 3) Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003;62-81.
- 4) 滝沢俊也, 浜野 均. ビタミン 遺伝性葉酸転送異常, 葉酸代謝異常 メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症. 日本臨牀別冊先天代謝異常症候群 (下) 1998;207-210.
- 5) 中村重信. 各種疾患にみられる神経疾患 ビタミン欠乏・過剰症 葉酸欠乏症, 先天性葉酸吸収不全症. 日本臨牀別冊神経症候群 IV 2000;98-101.
- 6) Bishop L, Kanoff R, Charnas L, et al. Severe methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency: a case report of nonclassical homocystinuria. J Child Neurol 2008;23:823-828.
- 7) Wilcken B. Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamin and folate metabolism. Semin Neurol 2012;32:68-74.
- 8) Nishio H, Lee MJ, Fujii M, et al. A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Japanese population. Jpn J Human Genet 1996;41:247-251.
- 9) Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995;10:111-113.
- 10) Ogier de Baulny H, Gérard M, Saudubray JM, et al. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. Eur J Pediatr 1998;157:S77-S83.
- 11) Prasad AN, Rupa CA, Prasad C, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy. Brain Dev 2011;33:758-769.
- 12) Surtees R, Leonard J, Austin S. Association of demyelination with deficiency of cerebrospinal-fluid S-adenosylmethionine in inborn errors of methyl-transfer pathway. Lancet 1991;338:1550-1554.
- 13) Walk D, Kang SS, Horwitz A. Intermittent encephalopathy, reversible nerve conduction slowing, and MRI evidence of cerebral white matter disease in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Neurology 1994;44:344-347.
- 14) 浜野 均, 難波昭子, 永山正雄ら. メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠乏によると考えられるホモシスチン尿症の 1 成人例—葉酸治療と凝固線溶系指標の経過. 臨床神経 1996;36:330-335.
- 15) Tallur KK, Johnson DA, Kirk JM, et al. Folate-induced reversal of leukoencephalopathy and intellectual decline in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: variable response in sibs. Dev Med Child Neurol 2005;47:53-56.
- 16) Clayton PT, Smith I, Harding B, et al. Subacute combined degeneration of the cord, dementia and Parkinsonism due to an inborn error of folate metabolism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:920-927.
- 17) Lee CC, Surtees R, Duchon LW. Distal motor axonopathy and central nervous system myelin vacuolation caused by cycloleucine, an inhibitor of methionine adenosyltransferase. Brain 1992;115:935-955.
- 18) Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B<sub>12</sub> deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutr Rev 2008;66:250-255.
- 19) Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. Drugs 1994;48:137-152.
- 20) Agrunoff BW. Lipid. In: Siegel G, Agranoff B, Albers RW, et al. editors. Basic Neurochemistry Molecular, Cellular, and Medical Aspects. 4th ed. New York: Raven Press; 1989. p. 91-107.
- 21) 竹中哲郎, 下村登規夫, 中安弘幸ら. メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損によるホモシスチン尿症—葉酸投与の

- 効果一. 臨床神経 1993;33:1140-1145.
- 22) Michot JM, Sedel F, Giraudier S, et al. Psychosis, paraplegia and coma revealing methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a 56-year-old woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:963-964.
- 23) Arai M, Osaka H. Acute leukoencephalopathy possibly induced by phenytoin intoxication in an adult patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Epilepsia* 2011;52:e58-e61.
- 24) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのりら. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. *神経内科* 2005; 63:307-322.
- 25) Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol* 2011;11: 136-144.
- 26) Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89-96.
- 27) 田島康敬, 須藤和昌, 松本昭久. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の画像診断. *神経内科* 2005;63:354-358.
- 28) Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-345.

### Abstract

## Posterior-predominant leukoencephalopathy which was caused by methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and successfully treated with folic acid

Asako Tamura, M.D.<sup>1)</sup>, Ryogen Sasaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Ken Kagawa, M.D.<sup>1)</sup>, Kaname Nakatani, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Hitoshi Osaka, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Hidekazu Tomimoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Molecular and Laboratory Medicine, Mie University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>Division of Neurology, Kanagawa Children's Medical Center

A 35-year-old woman was admitted with subacute intellectual deterioration. Laboratory studies showed elevated total homocysteine and decreased folic acid. MRI revealed leukoencephalopathy with a posterior predominance, and hyperintensity in the pyramidal tracts on T<sub>2</sub>-weighted and FLAIR images. The enzyme assay showed a deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) activity with low residual activity of 4.2% of the mean control value in cultured fibroblasts. Sequence analysis of the *MTHFR* gene demonstrated two homozygous missense mutations, c.677C>T (p.Ala222Val) and c.685A>C (p.Ile225Leu). c.677C>T (p.Ala222Val) is known as a common polymorphism and c.685A>C (p.Ile225Leu) is considered to be a novel polymorphism. A diagnosis of MTHFR deficiency was made. Treatment with folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and B<sub>6</sub> made significant improvement of intellectual deterioration and reduction in the total homocysteine level. They also made marked resolution of leukoencephalopathy. Posterior-predominant leukoencephalopathy was found to be an excellent marker of MTHFR deficiency, and may help to establish the diagnosis.

(*Clin Neurol* 2014;54:200-206)

**Key words:** methylenetetrahydrofolate reductase deficiency, homocysteine, folic acid, leukoencephalopathy, SNP (single nucleotide polymorphism)