

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590748

研究課題名(和文)CT撮影による骨格筋の量・質と代謝性疾患に関する大規模疫学研究

研究課題名(英文)The association of thigh muscle area and CT attenuation measured by CT with metabolic diseases

研究代表者

佐藤 恭子 (SATO, KYOKO)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：00381989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：大腿部中央部のCT撮影による骨格筋面積がMRI撮影による大腿部の骨格筋容量の代用になるかどうかの妥当性を57名の参加者で検討した。面積と容量の相関係数は0.8638 ( $p < 0.001$ )と有意であった。既存コホートの男女1366名を対象とし多変量解析を行った。体重kg当たりの骨格筋面積と空腹時血糖異常・2型糖尿病、正常高値血圧・高血圧症、高トリグリセライド血症の有病に負の関係を認めた。CT値と空腹時血糖異常・2型糖尿病、正常高値血圧・高血圧症、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症の有病に負の関係を認めた。男女ともに、面積/体重やCT値が上昇するとインスリン抵抗性は低下した。

研究成果の概要(英文)：We examined whether a single-slice thigh muscle area measured by computed tomography (CT) can be substituted for thigh muscle volume measured with contiguous magnetic resonance imaging scans. This validation study consisted of 57 subjects. Correlation between volume and area was strong (0.864,  $p < 0.001$ ).

In our cohort study, we analyzed the association of thigh muscle area and CT attenuation measured by CT with metabolic diseases in 1366 men and women. In multivariate analyses, the elevated area per kg of body weight (area/weight) was associated with the low prevalence of impaired fasting glucose (IFG) or type 2 diabetes, high normal blood pressure (BP) or hypertension, and hypertriglyceridemia. The elevated CT attenuation was associated with the low prevalence of IFG or type 2 diabetes, high normal BP or hypertension, hypertriglyceridemia, and hypo-high-density lipoproteinemia. The elevated area/weight or CT attenuation was related with the low insulin resistance among men or women.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：疫学 骨格筋 代謝性疾患

### 1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患や脳血管障害のリスクを高める2型糖尿病・高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病の対策は急務である。これらの生活習慣病の最も重要な危険因子としては、インスリン抵抗性と腹部内臓脂肪蓄積が考えられてきた。脂肪組織、骨格筋は末梢での最も主要なインスリンの標的臓器であり、これらの臓器でのインスリンの作用障害がまさしくインスリン抵抗性である。これまで行われてきた多くの疫学研究では、脂肪組織に対する評価として、body mass index (BMI) やウエスト周囲径、CT撮影による腹部内臓脂肪など、脂肪組織の量を代用する指標によって評価されてきた。一方、骨格筋量の正確な評価には、CT撮影やMRI撮影が必要で、CT撮影による骨格筋量を用いた疫学研究は、わが国はもちろん、世界においても今まで行われていなかった。CT撮影のsingle-sliceによる大腿部中央の筋肉面積とMRI撮影の大腿部筋肉容量が極めて高い相関を示すことが報告された (Eur J Appl Physiol, 2010 110:91-97)。また、骨格筋の量と並んで注目すべきは骨格筋の質である。最近、脂肪組織以外の異所性の脂肪沈着と生活習慣病の関係が脚光を浴びている。骨格筋のCT値はその一部が、筋肉内脂肪の蓄積を反映し得るゆえに、骨格筋の質の面で評価が可能と考えられた。今回の研究はCT撮影による骨格筋の量(面積)と質(CT値)と生活習慣病との関係を検討することを目的としている。

### 2. 研究の目的

(1) 日本においてもsingle-sliceの大腿部中央部のCT撮影による骨格筋面積がMRI撮影による大腿部の骨格筋容量の代用になり得ることの妥当性を検討したValidation研究を行う。

(2) CT撮影による骨格筋の量(面積)・質(CT値)と2型糖尿病・高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病との関係を検討する。

(3) インスリン抵抗性の規定因子として、CT撮影による骨格筋の面積やCT値の関連を検討する。

(4) CT撮影による骨格筋の面積やCT値の規定因子としての年齢を検討する。

(5) CT撮影による骨格筋の量・質と生活習慣病の関係を検討するサブコホートを立ち上げる。

### 3. 研究の方法

#### (1) Validation 研究

##### 対象

我々は日本において平成17年から鳳総合健診センターの人間ドック受診者を対象にしたCT撮影による腹部内臓脂肪の疫学研究を立ち上げた。この既存コホートに平成23~25年度に新たにインフォームド・コンセントが得られた明らかな糖尿病がなくかつMRI禁忌に該当しない参加者を募った。本研究は

大阪市立大学医学研究科倫理委員会に申請し承認を得ている。参加者には、インフォームド・コンセントを得て行われた。

##### 検査項目

鳳総合健診センターで行われている人間ドック項目に加え、大腿部のMRI撮影およびsingle-sliceの大腿部中央部のCT撮影を行った。

大腿部MRI撮影の骨格筋の容量の計測およびCT撮影の骨格筋面積とCT値の計測

大腿部MRI撮影の骨格筋の容量の計測する際の上端は大腿骨小転子末梢、下端は大腿四頭筋中間広筋が消失する手前までとした。大腿の伸筋群、屈筋群、内転筋群の容量を骨格筋の容量として計測した。また、大腿部中央部のCT撮影において骨格筋面積とCT値の計測を行なった。

大腿部中央部のCT撮影による骨格筋面積がMRI撮影による大腿部の骨格筋容量の代用になり得ることの妥当性の検討方法

妥当性を散布図や相関係数を用いて検討した。IBM SPSS Statistics 22.0にて解析した。

大腿部MRI撮影の骨格筋容量および大腿部CT撮影の骨格筋面積、CT値計測の信頼性の検討方法

検者内信頼性を検討するために、同一検者が各部位を2回計測した。1回目と2回目の間隔は約2週間あけた。検者間信頼性を検討するために、違う検者が各部位を計測した。検者内信頼性および検者間信頼性は級内相関係数を用いて検討した。IBM SPSS Statistics 22.0にて解析した。

(2) CT撮影による骨格筋の面積・CT値と2型糖尿病・高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病との関係の検討、インスリン抵抗性の規定因子として、CT撮影による骨格筋の面積・CT値の関連の検討およびCT撮影による骨格筋の面積・CT値の規定因子としての年齢の検討

##### 対象

平成17年から立ち上げている既存コホートの中高年男女のうち大腿部中央部のCT画像がある1646名(男性1034名、女性612名)を対象とした。解析対象者は1646名から、糖尿病、高血圧症や脂質異常症治療中の者を除いた1366名(男性842名、女性524名)である。本研究は大阪市立大学医学研究科倫理委員会に申請し承認を得ている。参加者には、インフォームド・コンセントを得て行われた。

##### 検査項目

鳳総合健診センターで行われている人間ドック項目に加え、以下の項目を追加し行った。大腿部中央部のCT撮影を行った。血液検査追加項目は、空腹時インスリン検査などである。

CT撮影の骨格筋面積とCT値の計測

大腿部中央部のCT撮影において骨格筋面積とCT値の計測を行なった。

##### 診断基準

2型糖尿病の定義は空腹時血糖 126 mg/dL 以上あるいは HbA1c (NGSP) 6.5%以上、空腹時血糖異常は空腹時血糖 110-125 mg/dL とした。高血圧は収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上、正常高値血圧は収縮期血圧 130-139 mmHg あるいは拡張期血圧 85-89 mmHg、高トリグリセライド血症は空腹時血清トリグリセライド 150 mg/dL 以上、低 HDL コレステロール血症は空腹時血清 HDL コレステロール 40 mg/dL 未満とした。

#### 解析方法

断面調査で、有病率を求めた。CT 撮影による骨格筋の面積と空腹時血糖異常・2型糖尿病、正常高値血圧・高血圧症、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症との関係を多重ロジスティック回帰分析を用いて解析した。CT 撮影による骨格筋の CT 値と空腹時血糖異常・2型糖尿病、正常高値血圧・高血圧症、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症との関係を多重ロジスティック回帰分析を用いて解析した。インスリン抵抗性の規定因子として、CT 撮影による骨格筋の面積・CT 値の関連を重回帰分析を用いて解析した。CT 撮影による骨格筋の面積・CT 値の規定因子として、年齢との関連を単回帰分析を用いて解析した。IBM SPSS Statistics 22.0、STATA 13 にて行った。

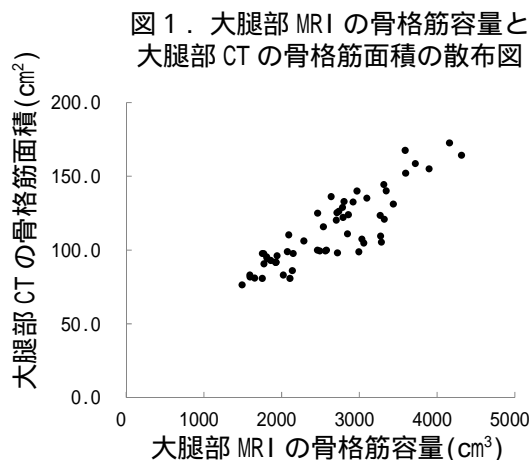
#### 4. 研究成果

##### (1) Validation 研究

30~60 歳 (平均年齢  $45.0 \pm 7.5$  歳) の 57 名 (男性 29 名、女性 28 名) を登録した。大腿部 MRI 撮影の骨格筋容量は  $2609.7 \pm 700.7 \text{ cm}^3$  であった。大腿部中央部の CT 撮影による骨格筋面積は  $112.8 \pm 24.5 \text{ cm}^2$  であった。

大腿部中央部の CT 撮影による骨格筋面積が MRI 撮影による大腿部の骨格筋容量の代用になり得ることの妥当性の検討

57 名の、MRI 撮影による大腿部の骨格筋容量を横軸に、CT 撮影による骨格筋面積を縦軸にした散布図を図 1 に示す。



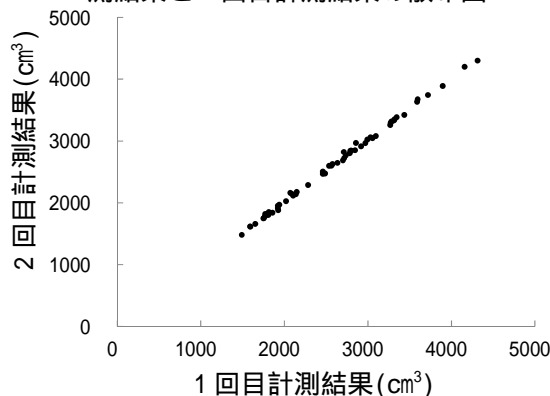
大腿部 MRI 撮影の骨格筋容量と大腿部中央部の CT 撮影による骨格筋面積の Spearman の相

関係数は 0.864 ( $p < 0.001$ ) と有意であり、日本においても大腿部中央部 CT 撮影による骨格筋面積が MRI 撮影による大腿部の骨格筋容量の代用になり得ると考えられた。

大腿部 MRI 撮影の骨格筋容量および大腿部 CT 撮影の骨格筋面積、CT 値測定信頼性の検討

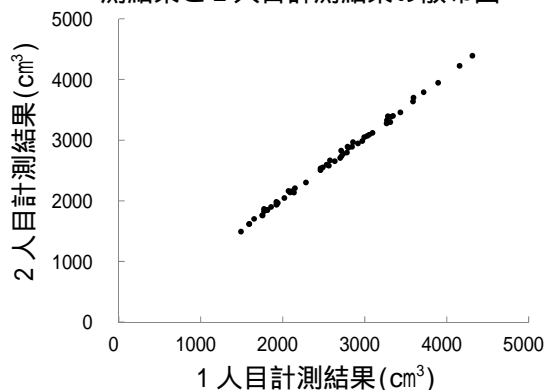
57 名の大腿部 MRI 撮影の骨格筋容量計測を同一検者が 2 回計測した。1 回目と 2 回目の計測値の散布図を図 2 に示す。検者内の級内相関係数は 0.9987 ( $p < 0.001$ ) であった。

図 2. 大腿部 MRI の骨格筋容量 1 回目計測結果と 2 回目計測結果の散布図



次に違う検者が 57 名の大腿部 MRI 撮影の骨格筋容量を計測した。1 人目と 2 人目の計測値の散布図を図 3 に示す。検者間の級内相関係数は 0.9973 ( $p < 0.001$ ) であった。

図 3. 大腿部 MRI の骨格筋容量 1 人目計測結果と 2 人目計測結果の散布図



57 名の大腿部 CT 撮影の骨格筋面積および CT 値計測を同一検者が 2 回計測した。検者内の級内相関係数は各々 0.9998 ( $p < 0.001$ )、0.9999 ( $p < 0.001$ ) であった。

次に違う検者が 57 名の大腿部 CT 撮影の骨格筋面積および CT 値を計測した。検者間級内相関係数は 0.9998 ( $p < 0.001$ )、0.9999 ( $p < 0.001$ ) であった。

(2) CT 撮影による骨格筋の量と 2 型糖尿病・高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病との関係の検討

CT 撮影による骨格筋の量の指標として、CT 撮影による骨格筋の面積そのままではなく、面積を体重 kg 当たりで割った面積/体重

(cm<sup>2</sup>/kg)を用いた。解析対象者 1366 名の面積/体重を 3 分位 (tertile) にカテゴリー化して解析した。Tertile 1、Tertile 2、Tertile 3 は各々 0.978-1.827、1.828-2.048、2.049-2.833 (cm<sup>2</sup>/kg) であった。

Tertile 1、Tertile 2、Tertile 3 の年齢は各々 51.1±10.1、48.4±9.5、47.7±9.4 歳、BMI は 23.2±3.4、23.0±3.2、22.5±2.8 kg/m<sup>2</sup> であった。男性の割合は 36.0、65.3、83.6% であった。

骨格筋の面積と空腹時血糖異常・2 型糖尿病との関係

2 型糖尿病の有病率は 49 名 3.6%、空腹時血糖異常は 108 名 7.9% であった。面積/体重の 3 分位 Tertile 1、Tertile 2、Tertile 3 による空腹時血糖異常・2 型糖尿病の有病率は、各々 58 名 12.7%、61 名 13.4%、38 名 8.3% であった。

多重ロジスティック回帰分析による面積/体重と空腹時血糖異常・2 型糖尿病との関係を表 1 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 3 で有意に低下した。面積/体重が高値であると空腹時血糖異常・2 型糖尿病の有病は有意に低下した。

表 1. 多重ロジスティック回帰分析による面積/体重の 3 分位と空腹時血糖異常・2 型糖尿病との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	0.80 (0.53-1.22)	0.307
Tertile 3	0.40 (0.25-0.65)	<0.001

骨格筋の面積と正常高値血圧・高血圧症との関係

高血圧症の有病率は 151 名 11.1%、正常高値血圧は 241 名 17.6% であった。面積/体重の 3 分位による正常高値血圧・高血圧症の有病率は、各々 131 名 28.8%、135 名 29.7%、126 名 27.6% であった。

多重ロジスティック回帰分析による面積/体重と正常高値血圧・高血圧症との関係を表 2 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 3 で有意に低下した。面積/体重が高値であると正常高値血圧・高血圧症の有病は有意に低下した。

表 2. 多重ロジスティック回帰分析による面積/体重の 3 分位と正常高値血圧・高血圧症との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	0.87 (0.63-1.20)	0.394
Tertile 3	0.69 (0.50-0.97)	0.031

骨格筋の面積と高トリグリセライド血症との関係

高トリグリセライド血症の有病率は 255 名

18.7% であった。面積/体重の 3 分位による高トリグリセライド血症の有病率は各々 71 名 15.6%、98 名 21.5%、86 名 18.9% であった。

多重ロジスティック回帰分析による面積/体重と高トリグリセライド血症との関係を表 3 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 3 で有意に低下した。面積/体重が高値であると高トリグリセライド血症の有病は有意に低下した。

表 3. 多重ロジスティック回帰分析による面積/体重の 3 分位と高トリグリセライド血症との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	0.99 (0.69-1.43)	0.964
Tertile 3	0.68 (0.46-0.99)	0.044

骨格筋の面積と低 HDL コレステロール血症との関係

低 HDL コレステロール血症の有病率は 132 名 9.7% であった。面積/体重の 3 分位による低 HDL コレステロール血症の有病率は、各々 51 名 11.2%、44 名 9.7%、37 名 8.1% であった。

多重ロジスティック回帰分析による面積/体重と低 HDL コレステロール血症との関係を表 4 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 2、Tertile 3 とともに低下したが、有意ではなかった。面積/体重と低 HDL コレステロール血症の有病の関係は認められなかった。

表 4. 多重ロジスティック回帰分析による面積/体重の 3 分位と低 HDL コレステロール血症との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	0.93 (0.60-1.46)	0.761
Tertile 3	0.81 (0.50-1.33)	0.406

～ の結果より、体重 kg 当たりの、大腿部中央部の CT 撮影により得られた骨格筋の面積と空腹時血糖異常・2 型糖尿病、正常高値血圧・高血圧症、高トリグリセライド血症の有病との関係が認められた。その関係は負の関係であった。

(3) CT 撮影による骨格筋の質と 2 型糖尿病・高血圧症・脂質異常症などの生活習慣病との関係の検討

CT 値を 3 分位 (tertile) にカテゴリー化して解析した。Tertile 1、Tertile 2、Tertile 3 は各々 51.95-78.66、78.67-85.30、85.31-105.29 (HU) であった。

Tertile 1、Tertile 2、Tertile 3 の年齢は各々 50.7±9.3、49.2±9.9、47.3±9.8 歳、BMI は 25.0±3.1、23.0±2.5、20.8±2.3

kg/m<sup>2</sup>であった。男性の割合は 65.8、61.0、58.1%であった。

骨格筋の CT 値と空腹時血糖異常・2 型糖尿病との関係

CT 値の 3 分位 Tertile 1、Tertile 2、Tertile 3 による空腹時血糖異常・2 型糖尿病の有病率は、各々 74 名 16.2%、58 名 12.7%、25 名 5.5%であった。

多重ロジスティック回帰分析による CT 値と空腹時血糖異常・2 型糖尿病との関係を表 5 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 3 で有意に低下した。CT 値が高値であると空腹時血糖異常・2 型糖尿病の有病が有意に低下した。

表 5 . 多重ロジスティック回帰分析による CT 値の 3 分位と空腹時血糖異常・2 型糖尿病との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	0.81 (0.55-1.18)	0.269
Tertile 3	0.34 (0.21-0.54)	<0.001

骨格筋の CT 値と高血圧症・正常高値血圧との関係

CT 値の 3 分位による正常高値血圧・高血圧症の有病率は、各々 166 名 36.4%、130 名 28.5%、96 名 21.1%であった。

多重ロジスティック回帰分析による CT 値と正常高値血圧・高血圧症との関係を表 6 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 3 で有意に低下した。CT 値が高値であると正常高値血圧・高血圧症の有病は有意に低下した。

表 6 . 多重ロジスティック回帰分析による CT 値の 3 分位と正常高値血圧・高血圧症との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	0.75 (0.56-1.00)	0.052
Tertile 3	0.54 (0.40-0.73)	<0.001

骨格筋の CT 値と高トリグリセライド血症との関係

CT 値の 3 分位による高トリグリセライド血症の有病率は、各々 121 名 28.5%、82 名 18.0%、52 名 11.5%であった。

多重ロジスティック回帰分析による CT 値と高トリグリセライド血症との関係を表 7 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 2、Tertile 3 で有意に低下した。CT 値が高値であると高トリグリセライド血症の有病は有意に低下した。

表 7 . 多重ロジスティック回帰分析による CT 値の 3 分位と高トリグリセライド血症との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	0.63 (0.46-0.88)	0.006
Tertile 3	0.38 (0.26-0.55)	<0.001

骨格筋の CT 値と低 HDL コレステロール血症との関係

CT 値の 3 分位による低 HDL コレステロール血症の有病率は、各々 51 名 11.2%、53 名 11.6%、28 名 6.2%であった。

多重ロジスティック回帰分析による CT 値と低 HDL コレステロール血症との関係を表 8 に示す。年齢、性別を補正した後のオッズ比は Tertile 1 を対照とすると Tertile 3 で有意に低下した。CT 値が高値であると低 HDL コレステロール血症の有病は有意に低下した。

表 8 . 多重ロジスティック回帰分析による CT 値の 3 分位と低 HDL コレステロール血症との関係

	年齢、性別補正後の オッズ比(95% CI)	P 値
Tertile 1	1.00 (対照)	
Tertile 2	1.03 (0.69-1.56)	0.874
Tertile 3	0.52 (0.32-0.84)	0.008

～ の結果より、大腿部中央部の CT 撮影により得られた骨格筋の CT 値と空腹時血糖異常・2 型糖尿病、正常高値血圧・高血圧症、高トリグリセライド血症、低 HDL コレステロール血症の有病との関係が認められた。その関係は負の関係であった。

(4) インスリン抵抗性の規定因子として、CT 撮影による骨格筋の面積・CT 値の関連の検討

インスリン抵抗性の指標として以下の HOMA モデルを使用した。

$HOMA-IR = [空腹時血糖 (mg/dL) \times 空腹時インスリン (\mu U/mL)] / 405$

HOMA-IR は自然対数に変換した (log HOMA-IR)。

男女別の年齢、log HOMA-IR は各々  $49.0 \pm 9.4$ 、 $49.2 \pm 10.3$  歳、 $0.1491 \pm 0.6163$ 、 $-0.0005 \pm 0.5330$  であった。

インスリン抵抗性の規定因子としての CT 撮影による骨格筋の面積の検討

男女別の骨格筋の面積/体重は各々  $2.026 \pm 0.238$ 、 $1.806 \pm 0.230$  (cm<sup>2</sup>/kg) であった。

log HOMA-IR を従属変数とし、骨格筋の面積/体重、年齢を独立変数として男女別に重回帰分析を行った。男性では、面積/体重の標準回帰係数 (β) は  $-0.257$  (p<0.001) で、有意であった。女性では、面積/体重の β は  $-0.242$  (p<0.001) で、有意であった。男女ともに、骨格筋の面積/体重が上昇するとインスリン抵抗性は低下した。

インスリン抵抗性の規定因子としての CT 撮影による骨格筋の CT 値の検討

男女別の骨格筋のCT値は各々 $81.72 \pm 7.58$ 、 $82.71 \pm 7.94$  (HU)であった。

log HOMA-IRを従属変数とし、骨格筋のCT値、年齢を独立変数として男女別に重回帰分析を行った。男性では、CT値の $\beta$ は $-0.338$  ( $p < 0.001$ )で、有意であった。女性では、CT値の $\beta$ は $-0.298$  ( $p < 0.001$ )で、有意であった。男女ともに、骨格筋のCT値が上昇するとインスリン抵抗性は低下した。

(5) CT撮影による骨格筋の面積・CT値の規定因子としての年齢の検討

骨格筋の面積/体重を従属変数とし、年齢を独立変数として男女別に単回帰分析を行った。男性では、面積/体重の標準回帰係数( $\beta$ )は $-0.148$  ( $p < 0.001$ )で、有意であった。女性では、 $\beta$ は $-0.247$  ( $p < 0.001$ )で、有意であった。男女ともに、年齢が上昇すると骨格筋の面積/体重は低下した。

骨格筋のCT値を従属変数とし、年齢を独立変数として男女別に単回帰分析を行った。男性では、CT値の $\beta$ は $-0.032$  ( $p = 0.347$ )で、有意ではなかった。女性では、 $\beta$ は $-0.352$  ( $p < 0.001$ )で、有意であった。女性では、年齢が上昇すると骨格筋のCT値は低下した。

(6) 上記の如く、CT撮影による骨格筋の量・質と生活習慣病の関係を検討するサブコホートを立ち上げた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Kyoko Sato, Thigh Muscle Fat and Insulin Resistance: Rectus Femoris Muscle is More Strongly Associated with Insulin Resistance than Hamstring Muscle, 73<sup>rd</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association Meeting, 2013年6月22日~6月24日、McCormick Place Convention Center, Chicago, USA

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 恭子 (SATO KYOKO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：00381989

### (2) 研究分担者

林 朝茂 (HAYASHI TOMOSHIGE)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：10381980

圓藤 吟史 (ENDO GINJI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：20160393

### (3) 連携研究者 なし