

系図によると、相良氏は藤原鎌足を祖先とする武家で、十四代後の周頼が長久二年（一〇四一）に遠江国榛原郡相良庄（今の静岡県相良町）を治めることになり、相良姓を名乗つたことに始まります。

周頼から四代後の頼景は、治承四年（一一八〇）に源頼朝が伊豆に奉兵した時、頼朝を応援しなかつたために領地没収され、建久四年（一一九三）に肥後国球磨郡多良木に左遷されて上相良氏の祖となります。

一方、頼景の長男である長頼は、建久九年（一一九八）に鎌倉幕府の命令で人吉に派遣されることになり、元久二年（一二〇五）には人吉庄の地頭に任命され、下相良氏の祖となります。

鎌倉時代には人吉庄の北半分が北条得宗領として奪われ、蒙古襲来では三代頼俊が出陣するなどの事件がありました。比較的時間的な時代では、しかし、建武の新政（一三三四）に始まる南北朝の内乱では上相良氏が南朝方、下相良氏が北朝方となり、一族である両相良氏が互いに争うことになり、球磨郡は二分されて戦場となりました。

明徳三年（一三九二）に両朝が合一して室町時代になると、しばらくは両相良氏の争いはありませんでしたが、文安五年（一四四八）に下相良氏の家督相続をめぐる内紛を利用して相良氏の一族とされる山田城主の永留長統が人吉城に入城し、上相良家やこれを支援した国人たちを次々と滅ぼし、下克上によつて相良宗家の乗っ取りを果たし、相良姓を名乗り十一代となります。

相良家を継いだ長統は、それまで相良氏の館があつた佐牟田（鬼木町）の地を離れ、球磨川の南岸に新たな拠点となる人吉城の築城をおこなうと共に、葦北郡・八代郡高田郷を得るなどの所領の拡大を行い、ここに戦国大名相良氏が誕生しました。

長統の跡を継いだ十二代為統は、所領の維持と拡大に努め、文明二年（一四七〇）には大内政弘の斡旋によつて従五位下左兵衛門尉に任官されています。また、同八年には薩摩国牛屎院を譲り受け、同十六年に八代城主の名和氏を八代から追ひ、やがて豊福の支配も認められ、三郡の本格的な経営に乗り出しました。しかし、明応七年（一四九八）、菊池武運に豊福を攻撃され、翌年には八代も奪われて人吉に退却します。為統は文芸にもすぐれており、とくに連歌集『新撰菟玖波集』には九州でただ一人入選するほどの人物でした。

十三代長毎は相良家宿願の地である八代の回復のため、文龜元年（一五〇一）に八代高田に城を築き、ここを前線基地にして数度にわたり八代を攻撃し、ついに永正元年（一五〇四）に名和氏は宇土に替地となり、八代を手に入れます。以後、天正九年の島津氏への服属まで八代は相良氏が支配することになります。

永正十五年（一五一八）、長毎が死去すると十四代の長祇の家督相続に不満をもっていた従兄弟の長定が反乱して大永五年（一五二五）に人吉城に入城し十五代となり、長祇は逃亡先の水俣で自害します。翌年、長毎の庶子である瑞堅（長隆）が観音寺門徒などを従い人吉城の長定を追いつき、瑞堅が人吉城に入城し十六代となり、瑞堅は瑞堅の嫡子である頼重を嫡子とする条件で上村氏の援助を受け、瑞堅の籠城する永里城を攻撃し、これを滅ぼし、人吉城主となります。

十六代となった長唯は球磨郡内の安定を図ると、葦北に出陣し、反對勢力を駆逐します。その後、佐敷城や八代本城・関城・鷹峯城などの新城を築いて政權の安泰を図ります。とくに八代本城の麓には御内（陣内・御陣内）と麓居館を築いて三郡支配の統治拠点とし、城下には家臣団を集住させるとともに、商工業者も集めた本格的な城下町が形成されることになり、八代城下は繁栄します。

当初の御内（陣内）は、天文四年に亡命してきた菊池義宗の肥後国守護として公務を行う場所でしたが、義宗の威信が落ちた天文十三年になると長唯が御内に転居し、その翌年には御内において官位を受領し將軍の一字を拝領し名を義滋と改め、家臣の八代衆八百人と祝宴を催しています。この時点で相良氏は内外ともに戦国大名として認められる存在となり、その地位が確立します。義滋は八代・人吉の往復を繰り返して統治にあたっていました。人吉城には城代として上村頼興を置いていました。

義滋との盟約により嫡子となっていた為清（上村頼重）は、天文十四年に將軍の一字を賜り名を晴廣と改めており、天文十五年（一五四六）に十七代となります。天文五年に名和氏の娘と結婚していますが、その祝いに作成されたのが相良氏の歴史などを叙述した『沙彌洞然長状』です。晴廣は外洋船を建造して八代の徳湊の港から明への海外貿易船を出す事業を積極的にやっています。晩年には「晴廣法度」を制定し、一向宗禁制などの新たな規範を設けて相良氏の支配体制の強化を図ります。

弘治元年（一五五五）に十八代となった頼房（のち義陽と改名）は、わずか十二歳でした。外祖父の頼興が大殿として補佐し薩摩国の大口を手に入れています。弘治三年、大殿の頼興が亡くなると頼興の三子である頼孝・頼堅・長蔵の上村一族の謀反が発覚し、つづいて永禄二年（一五五九）になると、八代衆を二分する井手方と新宮方の争い、球磨衆を二分する頼野原大合戦がおこなうなど多難な時期を迎えます。しかし、この内乱も重臣・家臣の働きによって治めることができ、翌年には義滋の娘千代菊と婚姻し、相良家の正當な後継者として治世に努めます。

永禄四年には球磨に鉄砲がもたらされ、頼房は鉄砲を使用した戦闘に対処できる新しい城郭づくりに着手したようです。それまでの城が山や台地の天然の急峻な斜面や崖を頼りにし、わずかに尾根を堀切って防御

していた構造であったのを、大規模に人員を投入して山や台地の裾に横堀を回した構造の城として改修・新造します。人吉城・大畑城・永里城・湯前城・高塚城（竜北町）などで、この他に湯浦城（葦北町）や水俣城もその可能性がある城です。居城である人吉城を除けば隣国との境界に近い「境目の城」として重要視されていた所に位置しています。

頼房は人吉城改修にあたり内城と呼ばれていた曲輪の西裾に八代と同様に領主の居館となる「御内」（江戸時代の御館、現在の相良神社境内）を建設しています。永禄七年、任官のため下向した勅使の応接は、この人吉城の「御内」でおこなわれ、同時に足利將軍の一字を賜り、名を義陽と改めます。天文十四年の義滋・晴廣親子の時と同様に勅使下向による任官と將軍の一字拝領は、戦国大名にとって名誉となる出来事でしたが、当時肥後北部を支配していた大友宗麟が、義陽の任官と一字拝領に不満をもつほどの異例の待遇で、義陽は内外にその権威を大いに示すこととなります。

領内が安定した永禄五年の頃、隣国の島津義久は薩摩・大隅と日向の一部をほぼ統一し、北上の気配をみせはじめます。義陽は永禄五年に真幸院の飯野城主に庇護していた北原兼親を入れ、球磨衆・葦北衆・八代衆が島津方と合同で城番をしています。同年六月二十一日の白鳥の会盟により島津・相良・北原が合同して伊東氏に対処することになりますが、永禄六年二月には伊東氏と結びます。永禄七年には大口城代らが真幸の筈ヶ尾城を攻撃し島津氏と始めて交戦することになり、永禄十年には市山合戦、同十一年の初栗野合戦と大口の防備のため島津氏と戦っています。岡本頼真はこれら戦いで活躍し義陽の感状を得ています。しかし、永禄十二年大口平出水の「砥上の合戦」で島津義久に大敗し、大口を失い、領地は球磨・葦北・八代の三郡のみとなります。

天正六年、島津氏が太田・伊東連合軍を耳川合戦で破り薩摩・大隅・

日向を統一すると、相良氏は島津氏の圧迫を直接受けることになります。島津氏は天正六年海路により宇土の名和氏や山本郡の内古閑氏を降しており、翌年、久木野の朴河内城を攻撃、八年には水俣の浜口を攻め、佐敷の斗石に上陸するなど義陽軍と交戦し、球磨の皆越・大畑にも侵攻しています。

天正九年には島津勢は大軍で水俣城を囲み、これを開城させ、義陽は島津氏に降参し、義久の先鋒として阿蘇惟将を攻撃するため出陣し響野原において阿蘇方の武将甲斐宗運に討たれます。島津氏は嫡子忠房に球磨郡のみを与え、相良氏は葦北・八代を失います。十九代忠房は島津軍の配下となり肥後国内を転戦しますが天正十三年病に倒れ、人質となっていた弟の頼房（長每）が家督を継ぎ二十代となります。

長每は島津氏の大友氏攻撃の一員となり豊後に攻め入るなど先鋒として苦勞しますが、天正十五年に豊臣秀吉が九州平定のため下ると日向の島津軍から帰陣し、佐敷で秀吉に面会してその配下となり、早速、真幸の島津軍を攻めています。長每は秀吉から球磨郡の領地を許されて近世大名として新たな統治を始めることになり、新たな拠点づくりとして石垣造りの人吉城の改修に着手し、同時に球磨川北岸や胸川西岸に城下町を建設し始めます。ここに近世大名相良氏が誕生しました。

領国の城下整備を急いでいる最中、文禄元年には秀吉による朝鮮出兵が始まります。文禄の役で相良家は八〇〇名の軍勢で加藤清正とともに進軍し、籠城戦など幾多の苦勞をしています。また、慶長の役では黒田・毛利氏などと朝鮮半島南岸の倭城の守備をし、朝鮮軍・明軍と戦っています。

秀吉の死によって日本軍が朝鮮半島から退却して間もない慶長五年、天下を二分する関が原の戦いが勃発します。当初、相良家は西軍の石田三成方として伏見城を攻め、その後大垣城の守備をしています、重臣

相良清兵衛は徳川方に内通し、大垣城を守る石田方の武將を討ち、徳川氏に帰順します。国許では関が原合戦後しばらくは戦いの決着を知らず加藤清正の支城である佐敷城を島津軍とともに攻撃していましたが、徳川家康は旧領を認め、慶長六年には米良山の支配も与えます。

度々の功があった相良清兵衛は、娘を長每嫡子頼尚に嫁がせ、孫の頼章が長每次女と婚姻するなど相良家の外戚となり藩内の実権を手にいれ、藩政を私物化します。清兵衛は寛永十六年に二十一代頼寛によって幕府に訴えられ、翌年江戸に召喚され、裁判の結果津軽に流されます。清兵衛が人吉を出発した後の同年七月七日、清兵衛一族は清兵衛屋敷内に立て籠もり（お下の乱）、一族は全滅します。お下の乱を鎮めた頼寛は領主としての権力を高めることに成功し、慶長十八年には青井神社の祭礼を復活させるなどして、領内の民心の安定に努めます。

寛文四年に二十二代となった頼喬の代は、球磨川の開削や百太郎溝や幸野溝の整備を行ない殖産に努め、人吉藩の基礎が確立しました。

江戸時代の人吉藩の石高（米の生産高）は、幕府の朱印高が二万二千一六五石の外様大名の小藩でしたが、藩存亡の多くの危機に見舞われながらも、明治四年の廃藩置県まで存続しました。多くの大名が改易や所替により、取り潰し、所領の移転があった江戸時代において珍しいことで、まして鎌倉時代から同一場所に存続した武家は、島津氏や対馬の宗氏などわずかな例しかありません。

幕末の藩主三十五代頼基は、明治二年の版籍奉還によって人吉藩知事となり、明治四年には廃藩置県で人吉県令となりますが、同年十一月に八代県となったため公職を離れることになります。明治の身分制度では相良家は子爵となります。